

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN PRIONPROTEIN- GENOTYPEN UND LEISTUNGSMERKMALEN BEI VERSCHIEDENEN SCHAFRASSEN

SHIRIN LIPSKY



INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2006

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2006

© 2006 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Institut für Tierzucht und Haustiergenetik
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. G. Erhardt

**Beziehungen zwischen
Prionprotein-Genotypen und Leistungsmerkmalen
bei verschiedenen Schafrassen**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

SHIRIN LIPSKY

Tierärztin aus Hanau

Gießen, 2006

**Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Dekan: Prof. Dr. M. Reinacher

Gutachter:

Prof. Dr. G. Erhardt

Prof. Dr. G. Reiner

Tag der Disputation: 19.12.2006

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen.....	V
Verzeichnis der Tabellen.....	VII
Verzeichnis der Tabellen im Anhang.....	XII
Abkürzungsverzeichnis.....	XIII
1 EINLEITUNG.....	1
2 LITERATUR.....	3
2.1 Transmissible Spongiforme Enzephalopathien.....	3
2.1.1 Prionentheorie	4
2.2 Scrapie.....	6
2.2.1 Geschichtlicher Hintergrund und Verbreitung der Scrapie.....	6
2.2.2 Pathogenese und klinisches Erscheinungsbild der Scrapie.....	6
2.2.3 Diagnose der Scrapie	7
2.3 Genetische Grundlagen der TSE Resistenz beim Schaf	8
2.3.1 Prionproteingen und Prionprotein.....	8
2.3.2 Molekulare Charakterisierung des ovinen Prionproteingens (<i>PRNP</i>)	10
2.3.3 Charakterisierung des ovinen Prionproteins (PrP).....	13
2.3.4 Funktionen des Prionproteins.....	13
2.3.5 Polymorphismen des ovinen Prionproteingens.....	14
2.4 Beziehungen zwischen PrP-Genotyp und TSE Empfänglichkeit	16
2.4.1 Rassebedingte Unterschiede der Scrapie Empfänglichkeit.....	17
2.4.2 Weitere Genorte mit Einfluss auf die TSE Empfänglichkeit.....	19
2.4.3 Einfluss des TSE Stammes auf die TSE Empfänglichkeit.....	20
2.4.3.1 Charakterisierung des TSE Stammes.....	20
2.4.3.2 Interaktion zwischen PrP ^{SC} und PrP ^C	21
2.4.3.3 TSE Stamm: Klassische Scrapie	22
2.4.3.4 TSE Stamm: Atypische Scrapie	24
2.4.4 BSE bei kleinen Wiederkäuern	25
2.5 Zucht auf TSE Resistenz.....	28
2.5.1 Rechtliche Grundlagen.....	28
2.5.2 Klassifizierung der ovinen PrP-Genotypen.....	29
2.5.3 Grundlagen der TSE Resistenzzucht.....	30
2.5.3.1 Länderspezifische Umsetzung einer TSE Resistenzzucht innerhalb der EU.....	34

2.5.3.1.1	Zucht auf Scrapie Resistenz in Deutschland	34
2.5.3.1.2	Zucht auf Scrapie Resistenz in den Niederlanden, in Großbritannien und in Frankreich.....	35
2.5.4	Problematik der TSE Resistenzzucht.....	37
2.5.4.1	Vorgehensweise bei der Zucht auf TSE Resistenz	37
2.5.4.2	Korrelierte Selektionseffekte in verschiedenen Rassegruppen.....	38
2.5.4.2.1	Merino- und Fleischschafrassen.....	39
2.5.4.2.2	Landschafrassen	44
2.5.4.2.3	Milchschafrassen	45
3	MATERIAL UND METHODEN	47
3.1	Material	47
3.1.1	Tier- und Probenmaterial	47
3.1.2	Datenmaterial	47
3.1.2.1	PrP-Genotypisierung, PrP-Haplotypfrequenzen und PrP-Genotypfrequenzen	47
3.1.2.2	Datenmaterial für Assoziationsanalysen.....	48
3.1.2.2.1	Bonitierungsmerkmale	49
3.1.2.2.2	Fruchtbarkeitsparameter und Geburtsgewichte.....	49
3.1.2.2.3	Mastleistung und Schlachtkörperqualität	50
3.1.3	Geräte und Verbrauchsmaterialien.....	50
3.1.4	Chemikalien und Reaktionskits	51
3.1.5	Enzyme.....	52
3.1.6	Oligonukleotide.....	52
3.2	Methoden	53
3.2.1	Isolierung genomischer DNA aus Vollblut.....	53
3.2.2	Genotypisierung des <i>PRNP</i> an Codon 136, 154 und 171 mittels PCR-RFLP.....	54
3.2.3	PrP-Genotypisierungsniveau.....	57
3.2.4	PrP-Genotypfrequenzen und PrP-Haplotypfrequenzen	57
3.2.4.1	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht	57
3.2.4.2	Einteilung der PrP-Genotypen in Genotyp (G)-Klassen.....	57
3.2.4.3	Veränderung der ARR-Haplotypfrequenz in den Geburtsjahrgängen 1999 bis 2004.....	57
3.2.5	Genetisch-statistische Methoden.....	58
3.2.5.1	Assoziationsanalysen	58

3.2.5.1.1	PrP-Klassen	58
3.2.5.1.2	Assoziationsanalyse der Bonitierungsmerkmale.....	58
3.2.5.1.3	Assoziationsanalyse der Fruchtbarkeitsparameter	59
3.2.5.1.4	Assoziationsanalyse der Geburtsgewichte der Lämmer.....	62
3.2.5.1.5	Assoziationsanalyse der Parameter der Mastleistung und Schlachtkörperqualität.....	62
4	ERGEBNISSE.....	64
4.1	PrP-Genotypen	64
4.2	PrP-Genotypisierungsniveau.....	66
4.3	PrP-Genotypfrequenzen, Hardy-Weinberg-Gleichgewicht und Einteilung der PrP- Genotypen in Genotyp (G)-Klassen.....	69
4.4	PrP-Haplotypfrequenzen	71
4.5	Veränderung der ARR-Haplotypfrequenz in den Geburtsjahrgängen 1999 bis 2004 ...	72
4.6	Bonitierungsmerkmale	75
4.6.1	Mittelwerte und Standardabweichungen.....	75
4.6.2	PrP-Klassenverteilung.....	75
4.6.3	Assoziationsstudien für die Merkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung	76
4.6.3.1	Einfluss der Rasse	78
4.6.3.2	Einfluss der PrP-Klasse.....	79
4.6.3.3	Einfluss der Interaktion Rasse x PrP-Klasse.....	81
4.7	Fruchtbarkeitsmerkmale.....	82
4.7.1	Mittelwerte und Standardabweichungen.....	82
4.7.2	PrP-Klassenverteilung.....	83
4.7.3	Assoziationsstudien für Fruchtbarkeitsmerkmale	83
4.7.3.1	Einfluss der Rasse	86
4.7.3.2	Einfluss der PrP-Klasse.....	87
4.7.3.3	Einfluss der Interaktion Rasse x PrP-Klasse.....	90
4.7.3.3.1	Einfluss der Interaktion Rasse x PrP-Klasse auf das frühe und späte Erstlammalter und auf die durchschnittliche Zwischenlammzeit	90
4.7.3.3.2	Einfluss der Interaktion Rasse x PrP-Klasse auf die Zahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer sowie auf die Aufzuchtziffer je Ablammung	92
4.7.3.3.3	Einfluss der PrP-Klasse des Muttertieres innerhalb Rasse auf Geburtsgewichte der Lämmer	97

4.7.3.4	Einfluss der Ablammnummer	97
4.8	Geburtsgewichte der Lämmer	99
4.8.1	Mittelwerte und Standardabweichungen	99
4.8.2	PrP-Klassenverteilung	99
4.8.3	Assoziationsstudien für Geburtsgewichte der Lämmer	100
4.9	Mastleistung und Schlachtkörperqualität	102
4.9.1	Mittelwerte und Standardabweichungen	102
4.9.2	PrP-Klassenverteilung	103
4.9.3	Assoziationsstudien für Mastleistung und Schlachtkörperqualität	104
4.9.3.1	Einfluss der PrP-Klasse und des Geburtstyps auf Merkmale der Mastleistung und der Schlachtkörperqualität	105
5	DISKUSSION	109
6	ZUSAMMENFASSUNG	127
7	SUMMARY	129
8	LITERATURVERZEICHNIS	131
9	ANHANG	149

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Cytogenetische Position des <i>PRNP</i> auf dem ovinen Chromosom 13	10
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Syntheseweges des ovinen Prionproteins auf zellulärer Ebene	12
Abbildung 3: Mögliche Aminosäurepolymorphismen an Positionen 136, 154 und 171 des ovinen Prionproteins und daraus resultierende Schnittstellen auf DNA Ebene nach Anwendung der beschriebenen PCR-RFLP-Methodik	56
Abbildung 4: Bimodale Verteilung des Erstlammalters von hessischen Herdbuchschafen der Rassen Coburger Fuchsschaf, Rhönschaf, Schwarzköpfiges Fleischschaf, Suffolk, Texel, Graue Gehörnte Heidschnucke, Merinolandschaf, Weißes Ostfriesisches Milchschaft und Shropshire.....	60
Abbildung 5: Darstellung der PrP-Genotypen auf 3,5%igem Agarosegel, die durch PCR-RFLP-Typisierung determiniert wurden	65
Abbildung 6: Rassespezifische Verteilung der PrP-Genotypen auf die verschiedenen Genotyp (G)-Klassen	71
Abbildung 7: Entwicklung der ARR-Haplotypfrequenz (%) verschiedener Rassen in den Geburtsjahrgängen 1999 bis 2004.....	73
Abbildung 8: Geschlechtsspezifische Verteilung und Anzahl der Herdbuchtiere auf die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. für die Merkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung	76
Abbildung 9: Verteilung der Herdbuchmuttertiere (n M) sowie ihrer Ablammungen (n L) auf die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g.	83
Abbildung 10: Zahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer in den PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. getrennt nach Rassegruppen; in Rassegruppe 2 ist die PrP-Klasse ARR/ARR nicht besetzt	89
Abbildung 11: Zahl der geborenen Lämmer je Ablammung für die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. getrennt nach Rassen.....	95
Abbildung 12: Zahl der aufgezogenen Lämmer je Ablammung für die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. getrennt nach Rassen.....	96
Abbildung 13: Aufzuchtziffer (%) für die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. getrennt nach Rassen	96

Abbildung 14: LSQ-Mittelwerte für die Anzahl der geborenen, verstorbenen und aufgezogenen Lämmer je Ablammung sowie für das durchschnittliche Geburtsgewicht in Abhängigkeit von der Nummer der Ablammung.....	98
Abbildung 15: Verteilung der Merinolandschaf- und Rhönschaf-Lämmer auf die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX und XXX/XXX in den Ablammjahrgängen 2003 bis 2005	100
Abbildung 16: Verteilung der leistungsgeprüften Merinolandschaf Böcklämmer auf die PrP-Klassen ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. in den Testjahrgängen 2000 bis einschließlich 2004.....	103

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Vorkommen der Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien bei den einzelnen Spezies (modifiziert nach Prusiner 1998)	3
Tabelle 2: Bei dem Restriktionsverdau der <i>Sip</i> Allele sA und pA mit den Enzymen <i>EcoRI</i> und <i>HindIII</i> jeweils entstehende Fragmentlängen	9
Tabelle 3: Einzelnukleotidaustausche im ovinen <i>PRNP</i> , die mit einem Aminosäure-Austausch einhergehen.....	15
Tabelle 4: Einteilung der ovinen PrP-Genotypen nach NSP- bzw. G-Klassen (http://www.defra.com , modifiziert)	30
Tabelle 5: PrP-Haplotypfrequenzen der Schafrassen in Deutschland in Prozent (%) als Ergebnis der repräsentativen Untersuchungen zur Entscheidung 2002/1003/EG zum 21.07.2003 (Brandt, 2005) und Einteilung der Schafrassen gemäß ihrer ARR-Frequenz nach Entscheidung 2003/100/EG	31
Tabelle 6: Tierzahl und PrP-Haplotypfrequenzen (%) aller PrP-genotypisierten Schafe aus den Landesschafzuchtverbänden Baden-Württemberg, Bayern, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein, Westfalen und Weser Ems (Distl & Hamann, 2005).....	33
Tabelle 7: Schafrassen, die in der „TSE Resistenzzuchtverordnung“ (Bundesgesetzblatt 2005 Teil I Nr. 66, Seiten 3028-3030) aufgeführt sind und für die Ausnahmeregelungen gelten.....	35
Tabelle 8: Vergleichende Darstellung der Scrapie Resistenzzuchtprogramme in den Niederlanden, in Großbritannien und in Frankreich	36
Tabelle 9: Rangierung der PrP-Genotypklassen (PrP) für Fruchtbarkeitsmerkmale sowie Parameter der frühen Gewichtsentwicklung bei Lämmern in der Rasse Merinolandschaf (Brandt <i>et al.</i> , 2004)	39
Tabelle 10: Rangierung der PrP-Genotypklassen (PrP) für Bonitierungsmerkmale in den Rassen Texel (TX), Suffolk (SU), Schwarzköpfiges Fleischschaf (SKF) und Weißköpfiges Fleischschaf (WKF) (de Vries <i>et al.</i> , 2003a); signifikante Effekte werden nur angegeben, sofern sie zwischen den PrP-Genotypklassen mit bekanntem PrP-Genotyp auftreten	42
Tabelle 11: Rangierung der PrP-Genotypklassen (PrP) für Merkmale der Mastleistung und Schlachtkörperqualität in den Rassen Texel (TX), Suffolk (SU), Schwarzköpfiges Fleischschaf (SKF) und Weißköpfiges Fleischschaf (WKF); signifikante Effekte	

werden nur angegeben, sofern sie zwischen den PrP-Genotypklassen mit bekanntem PrP-Genotyp auftreten	43
Tabelle 12: Rangierung der PrP-Genotypklassen (PrP) für Fruchtbarkeitsmerkmale in den Rassen Texel (TX), Suffolk (SU), Schwarzköpfiges Fleischschaf (SKF) und Weißköpfiges Fleischschaf (WKF); signifikante Effekte werden nur angegeben, sofern sie zwischen den PrP-Genotypklassen mit bekanntem PrP-Genotyp auftreten.....	44
Tabelle 13: Rangierung der PrP-Genotypklassen (PrP) für Fruchtbarkeitsmerkmale sowie Parameter der frühen Gewichtsentwicklung bei Lämmern in der Rasse Rhönschaf (Brandt <i>et al.</i> , 2004).....	44
Tabelle 14: Anzahl der PrP-genotypisierten Tiere (n Gießen), Anzahl der bereits vorhandenen Tiere mit bekanntem PrP-Genotyp (n Hessen) sowie Anzahl der insgesamt mit bekanntem PrP-Genotyp zur Verfügung stehenden Tiere (n gesamt)	48
Tabelle 15: Anzahl der PrP-genotypisierten Tiere (n PrP) und der insgesamt zur Verfügung stehenden Tiere (n ges) nach Rassen für die Merkmalskomplexe Bonitierung, Fruchtbarkeit, Geburtsgewicht, Mastleistung sowie der Schlachtkörperqualität und Anzahl der Herdbuchbetriebe in Hessen mit PrP-Genotypisierungsergebnissen.....	49
Tabelle 16: Primersequenzen für die Genotypisierung der Codons 136, 154 und 171 des ovinen Prionproteingens	52
Tabelle 17: Fragmentlängen (bp) der Amplifikate und Bezeichnungen der verwendeten Primer der PCRs für die Determinierung der Aminosäuren an Positionen 136, 154 und 171 des ovinen Prionproteins	54
Tabelle 18: Für den Verdau der PCR-Fragmente verwendete Restriktionsenzyme mit zugehörigen Erkennungssequenzen und Standardreaktionsansatz	55
Tabelle 19: Einteilung der Schafrassen in Rassegruppen anhand der in die Berechnung einbezogenen PrP-Klassen	58
Tabelle 20: Geschlechtsspezifische Anzahl (n) von PrP-genotypisierten Tieren nach Rassen, deren Anteil bezogen auf Betriebe, in denen PrP-Genotypisierungen durchgeführt wurden (% ^t) und auf alle Betriebe (% ^s), für die in den Jahren 2000 bis 2003 eine Herdbuchaufnahme erfolgt war (2000 enthält die Jahrgänge 1995 - 2000), Summe der insgesamt typisierten ($\sum t$) und der insgesamt in das Herdbuch aufgenommenen Tiere ($\sum a$)	67
Tabelle 21: Tierzahlen (n), PrP-Genotypfrequenzen (%) und das Testergebnis über das Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichtes nach Rassen	70

Tabelle 22: Tierzahlen (n) und Frequenzen (%) der PrP-Haplotypen ARR, ARQ, AHQ, ARH und VRQ nach Rassen	72
Tabelle 23: Anzahl der ARR-Haplotypen (ARR) und Anzahl der PrP-Haplotypen (ges.) innerhalb der Geburtsjahrgänge 1999 bis 2004	73
Tabelle 24: Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (Std) der Merkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung für hessische Herdbuchtiere verschiedener Rassen sowie die jeweils zugrunde liegenden Tierzahlen (n)	75
Tabelle 25: Signifikanzen der Einflussfaktoren Rasse, PrP-Klasse, Interaktion Rasse x PrP-Klasse, Geburtstyp, Jahr der Herdbuchaufnahme bzw. Körung und Betriebe innerhalb Rasse auf die Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung der verschiedenen Berechnungsmodelle.....	77
Tabelle 26: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) des Einflussfaktors Rasse für die Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung in den Rassegruppen 1 und 2 getrennt nach Geschlecht	78
Tabelle 27: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) des Einflussfaktors PrP-Klasse für die Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung in den Rassegruppen 1 und 2 getrennt nach Geschlecht, mit Tierzahl (n) in den PrP-Klassen	80
Tabelle 28: Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (Std) der Merkmale frühes Erstlammalter (ELA 1), spätes Erstlammalter (ELA 2), durchschnittliche Zwischenlammzeit (ZLZ), Anzahl der geborenen, der verendeten und der aufgezogenen Lämmer sowie der Aufzuchtziffer je Ablammung und das durchschnittliche (\emptyset) Geburtsgewicht nach Rassen sowie die Anzahl der Ablammungen (n).....	82
Tabelle 29: Signifikanzen der Einflussfaktoren Rasse, PrP-Klasse, Interaktion Rasse x PrP-Klasse, Nummer der Ablammung, Ablammsaison und Betriebe innerhalb Rasse auf die Merkmale frühes und spätes Erstlammalter (ELA 1 bzw. ELA 2), durchschnittliche Zwischenlammzeit (ZLZ) sowie Anzahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer und Aufzuchtziffer je Ablammung für die Rassegruppen 1 und 2	84
Tabelle 30: Signifikanzen der Einflussfaktoren PrP-Klasse des Muttertieres, Nummer der Ablammung, Geburtstyp der Ablammung, Ablammsaison und des Mutterschafes innerhalb PrP-Klasse auf das durchschnittliche Geburtsgewicht bei Lämmern der Rassen Rhönschaf und Merinolandschaf.....	85
Tabelle 31: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) für den Einfluss der Rasse für Fruchtbarkeitsmerkmale innerhalb der Rassegruppen 1 und 2	86

Tabelle 32: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) der Fruchtbarkeitsmerkmale für die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. in der Rassegruppe 1 mit Angabe der signifikanten Differenzen.....	87
Tabelle 33: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) der Fruchtbarkeitsmerkmale für die PrP-Klassen ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. in der Rassegruppe 2 mit Angabe der signifikanten Differenzen	88
Tabelle 34: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) der Interaktion Rasse x PrP-Klasse für die Merkmale frühes und spätes Erstlammalter (ELA 1 bzw. ELA 2) und durchschnittliche Zwischenlammzeit (ZLZ) sowie die Anzahl der Beobachtungswerte (n).....	91
Tabelle 35: Signifikante Differenzen aus dem Effekt der Interaktion Rasse x PrP-Klasse auf die Merkmale frühes und spätes Erstlammalter und durchschnittliche Zwischenlammzeit.....	91
Tabelle 36: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) der Interaktion Rasse x PrP-Klasse für die Merkmale Zahl der geborenen, verendeten, aufgezogenen Lämmer und Aufzuchtziffer je Ablammung sowie die Anzahl der Beobachtungswerte (n).....	93
Tabelle 37: Signifikante Differenzen aus dem Effekt der Interaktion Rasse x PrP-Klasse auf die Merkmale Zahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer sowie Aufzuchtziffer je Ablammung.....	93
Tabelle 38: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) der durchschnittlichen Geburtsgewichte von Rhönschaf- und Merinolandschaf-Lämmern für die Muttertier-PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g., mit Anzahl (n) der Lämmer	97
Tabelle 39: Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (Std) der Geburtsgewichte von Rhönschaf- und Merinolandschaf-Lämmern sowie die Tierzahlen (n), die den Beobachtungen zugrunde liegen	99
Tabelle 40: Signifikanzen der Effekte für die Geburtsgewichte bei Lämmern der Rassen Merinolandschaf (ML) und Rhönschaf (RH) sowie LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) für die Effekte Rasse, PrP-Klasse und Interaktion Rasse x PrP-Klasse	101
Tabelle 41: Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (Std) der Parameter der Mastleistung und Schlachtkörperqualität von Bocklämmern der Rasse Merinolandschaf.....	102

Tabelle 42: Signifikanzen der Einflussfaktoren PrP-Klasse, Geburtstyp, Vater des Lammes und der Kovariablen Schlachtgewicht auf die Merkmale der Mastleistung und der Schlachtkörperqualität	104
Tabelle 43: LSQ-Mittelwerte und Standardfehler (in Klammern) der Ergebnisse aus Mastleistungsprüfung und Schlachtkörperqualität für den Effekt der PrP-Klasse und des Geburtstyps	106
Tabelle 44: Signifikante Differenzen aus den Einflussfaktoren PrP-Klasse und Geburtstyp auf Merkmale der Mastleistung und der Schlachtkörperqualität.....	107

Verzeichnis der Tabellen im Anhang

Anhangstabelle A: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) der Interaktion Rasse x PrP-Klasse für die Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung mit Tierzahl (n) entsprechend zugrunde liegendem Berechnungsmodell	149
--	-----

Abkürzungsverzeichnis

A	Alanin
AS	Aminosäure
bp	Basenpaare
BSE	Bovine Spongiforme Enzephalopathie
<i>Bse LI</i>	Restriktionsenzym <i>Bse LI</i>
<i>Bsp DI</i>	Restriktionsenzym <i>Bsp DI</i>
<i>Bsp HI</i>	Restriktionsenzym <i>Bsp HI</i>
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cM	centi Morgan
Cu ⁺²	Kupfer
CWD	Chronic Wasting Disease
DGfZ	Deutsche Gesellschaft für Züchtungskunde
DNA	Desoxyribonucleinsäure
dNTP	desoxy Nucleosidtriphosphat
€	Euro
<i>EcoRI</i>	Restriktionsenzym <i>EcoRI</i>
ELA	Erstlammalter
ELISA	Enzym Linked Immuno Sorbent Assay
ER	Endoplasmatisches Retikulum
<i>et al.</i>	<i>et alia</i>
EU	Europäische Union
e. V.	eingetragener Verein
fCJD	familiäre Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
FDC	follikulär dendritische Zellen
FFI	Fatale Familiäre Insomnie
FSE	Feline Spongiforme Enzephalopathie
GPI	Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
H	Histidin
h	Stunde
<i>HindIII</i>	Restriktionsenzym <i>HindIII</i>
HWG	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht
iCJD	iatrogene Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
JLU	Justus-Liebig-Universität
K	Lysin
kDa	kilo Dalton
K-EDTA	Kalium-Ethylendiamintetraessigsäure
kg	Kilogramm
LSM	Least Square Means
ME	Metabolische Energie
min	Minute
MJ	Megajoule

ml	Milliliter
mM	millimolar
mRNA	messenger Ribonucleinsäure
n	Anzahl
<i>N.</i>	<i>Nervus</i>
n. e.	nicht schätzbar
n. g.	nicht PrP-genotypisiert
ng	Nanogramm
NSP	National Scrapie Plan
OH	Oberer Hardthof
pA	prolonged incubation allele
p. a.	zur Analyse
<i>PagI</i>	Restriktionsenzym <i>PagI</i>
PCR	polymerase chain reaction
pmol	Picomol
Pos.	Position
<i>PRNP</i>	Prionproteingen
Prot K	Proteinase K
PrP	Prionprotein
PrP ^{BSE}	durch BSE pathologisch verändertes Prionprotein
PrP ^C	zelluläre Form des Prionproteins
PrP ^{SC}	pathologische Form des Prionproteins
Q	Glutamin
QTL	Quantitative Trait Locus
R	Arginin
RFD	Rückenfettdicke
RFLP	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus
RMD	Rückenmuskeldicke
rpm	Umdrehungen pro Minute
s	Sekunde
sA	short incubation allele
SAF	Scrapie assoziierte Fibrillen
s.c.	subcutan
sCJD	sporadische Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
SDS-PAGE	Sodiumdodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese
SE	standard error
<i>Sinc</i>	Scrapie Incubation Period Gen bei Mäusen
<i>Sip</i>	Scrapie Incubation Period Gen bei Schafen
sog.	so genannt
SSBP	Sheep Scrapie Brain Pool
Std	Standardabweichung
T	Threonin
TME	Transmissible Mink Enzephalopathie
TSE	Transmissible Spongiforme Enzephalopathie
U	Unit

UTR	untranslated region
V	Valin
VDL	Vereinigung Deutscher Landesschafzuchtverbände
vCJD	neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
\bar{x}	Mittelwert
ZLZ	Zwischenlammzeit
ZNS	Zentrales Nervensystem
♂	männlich
♀	weiblich
%	Prozent
μl	Microliter
°C	Grad Celsius
μM	micromolar

1 Einleitung

Die Empfänglichkeit der Schafe für Scrapie, eine Form der Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE), wird durch Aminosäurepolymorphismen an Positionen 136, 154 und 171 des ovinen Prionproteins (PrP) moduliert (Goldmann *et al.*, 1994). Tiere, die den als mit der höchsten genetischen Resistenz für Scrapie gekoppelten PrP-Genotyp ARR/ARR aufweisen, zeigen auch das geringste Risiko, unter experimentellen Bedingungen mit dem Erreger der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie infiziert zu werden (O'Rourke *et al.*, 1997).

Um für Schafe die Möglichkeit zu minimieren, an einer Form der TSE zu erkranken, und gleichzeitig dem Verbraucherschutz gerecht zu werden, wird durch Zuchtprogramme Bezug nehmend auf Entscheidung 2003/100/EG EU-weit die Frequenz des ARR-Haplotyps innerhalb des Schafbestandes erhöht und gleichzeitig die der empfänglicheren PrP-Haplotypen minimiert. Auf deutsches Recht bezogen unterliegen Herdbuchtiere mit einem VRQ-Haplotyp als dem mit der höchsten genetischen Empfänglichkeit assoziierten Haplotyp aufgrund der TSE Resistenzzuchtverordnung (Bundesgesetzblatt 2005 Teil I Nr. 66, Seiten 3028-3030) bestimmten Restriktionen.

Die Ausgangsfrequenzen der einzelnen PrP-Haplotypen sind in den Schafrassen sehr unterschiedlich. Bei einer Zucht speziell auf ein Merkmal, im vorliegenden Fall die Fixierung des ARR-Haplotyps in der Schafpopulation, muss damit gerechnet werden, dass es zu Beginn der TSE Resistenzzucht bedingt durch einen eingeschränkten Selektionsdruck auf andere Merkmale zu einem Verlust an Zuchtfortschritt kommen kann. Des Weiteren ist zu beachten, dass der züchterische Einsatz von nur wenigen Böcken innerhalb einer Population zu einer Steigerung des Inzuchtkoeffizienten führen kann. Besonders im Falle von kleinen Populationen und einer niedrigen Ausgangsfrequenz des ARR-Haplotyps ist eine Selektion auf das Merkmal der Scrapie Resistenz mit der Gefahr verbunden, einen genetischen Flaschenhals zu erzeugen, der in einer unwiederbringlichen Reduktion der genetischen Variabilität endet (Drögemüller *et al.*, 2003). Für sieben der in Deutschland in anerkannten Züchterorganisationen gehaltenen 58 Schafrassen besteht hinsichtlich ihrer effektiven Populationsgröße eine Einteilung in die Bestandsgefährdungskategorien Erhaltungspopulation bzw. Phänotypische Erhaltungspopulation (TGRDEU, 2004). Aus diesem Grund müssen rassespezifische Zuchtprogramme angewendet werden, die neben der effektiven Populationsgröße der Rasse auch die ARR-Haplotypfrequenz berücksichtigen und darüber hinaus eventuell auftretende wirtschaftlich bedeutende korrelierte Effekte bei der Selektion von Tieren mit erwünschtem PrP-Genotyp miteinbeziehen (Brandt, 2003), die aufgrund von

Assoziationen des ARR-Haplotyps zu züchterisch wichtigen Leistungen wie Produktions- und Reproduktionsmerkmalen sowie Parametern der allgemeinen Fitness zustande kommen.

Bisherigen Untersuchungen zufolge wurden bei einer Zucht auf Scrapie Resistenz geringgradig negative Assoziationen zu Leistungsmerkmalen bei Fleischschafrassen festgestellt (de Vries *et al.*, 2003a).

Anhand der vorliegenden Studie gilt es, beispielhaft an Rassen der Kategorien Fleischschafe, Milchschafe und Landschafe einerseits das Vorkommen und die Frequenzen der PrP-Haplotypen und PrP-Genotypen zu untersuchen und andererseits zu klären, ob bei der Zucht auf Scrapie Resistenz mit negativen Assoziationen zu wirtschaftlich wichtigen Leistungskomplexen wie Bonitierungsmerkmalen, Fruchtbarkeitsparametern, Lammgewichten und Merkmalen der Mastleistung sowie der Schlachtkörperqualität gerechnet werden muss.

2 Literatur

2.1 Transmissible Spongiforme Enzephalopathien

Unter dem Begriff der Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE) wird eine Gruppe von übertragbaren neurodegenerativen Erkrankungen zusammengefasst, die sowohl den Mensch als auch verschiedene Tierspezies betreffen und durch einige, allen gemeinsame Eigenschaften charakterisiert werden. Nach einer sehr langen, Monate bis Jahre dauernden Inkubationszeit sind die zu beobachtenden Symptome bestimmt durch spezifische Degenerationen von Regionen des Zentralen Nervensystems (ZNS), woraus auch die Bezeichnung als Transmissible Spongiforme Enzephalopathie resultiert. Während makroskopisch keinerlei Abnormalitäten festzustellen sind, zeigen sich bei der histologischen Untersuchung typische löchrige Veränderungen, die dem Gehirn ein schwammartiges Aussehen verleihen. Ein hervorzuhebendes Merkmal dieser Krankheitsgruppe besteht darin, dass der betroffene Organismus auf das eingedrungene infektiöse Agens mit keinerlei Immunantwort reagiert (Prusiner, 1982). Das jeweilige Krankheitsbild dieser über kurz oder lang zum Tod führenden Erkrankungen variiert zwischen den Spezies, wobei es von der Lokalisation und Ausdehnung der Veränderungen im Gehirn bestimmt wird. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Formen der TSE.

Tabelle 1: Vorkommen der Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien bei den einzelnen Spezies (modifiziert nach Prusiner 1998)

Bezeichnung	Spezies	Ursache
Kuru	Mensch	kannibalistische Rituale
iCJD	Mensch	Übertragung von kontaminierten menschlichen Hormonen bzw. Körperteilen
vCJD	Mensch	Prionen bovinen Ursprungs
fCJD	Mensch	Keimbahnmutationen im Prionproteingen
GSS	Mensch	Keimbahnmutationen im Prionproteingen
FFI	Mensch	Keimbahnmutationen im Prionproteingen
sCJD	Mensch	somatische Mutation im Prionproteingen
Scrapie	Schaf, Ziege	orale Aufnahme infektiösen Fruchtwassers bzw. infektiöser Nachgeburtanteile
BSE	Rind	Infektion durch mit Prionen kontaminiertes Tiermehl
TME	Mink, Nerz	Infektion durch Prionen von Schaf oder Rind
CWD	Hirsch, Elch	unbekannt
FSE	Katzen	Infektion durch mit Prionen kontaminiertes Tiermehl oder bovines Gewebe

Die Vertreter der TSE beim Mensch können anhand ihrer Manifestation in drei Gruppen unterteilt werden, die jedoch unabhängig von der jeweiligen Gruppe durch orale Aufnahme oder

Inokulation von Gehirnmaterial auf Primaten übertragbar sind und somit eines der Hauptcharakteristika der TSE erfüllen (Brown *et al.*, 1994).

In die Klasse der sporadisch auftretenden TSE ist die sporadische Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (sCJD) einzuordnen, welche die Mehrzahl der humanen TSE beschreibt. Für sporadische Fälle der CJD sind keine epidemiologischen Anhaltspunkte für eine mögliche Infektion bekannt (Harries-Jones *et al.*, 1988; Will, 1993), ein Zusammenhang mit einer Mutation an Codon 129 des humanen Prionproteingens wird beschrieben (Schoch *et al.*, 2006).

Zu den familiär gehäuft auftretenden TSE zählen die familiäre Form der CJD (fCJD), das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) und die Fatale Familiäre Insomnie (FFI), für die ein Zusammenhang mit verschiedenen Mutationen im Prionproteingens und folgendem autosomal dominanten Erbgang nachgewiesen sind (Doh-ura *et al.*, 1989; Hsiao *et al.*, 1989).

Die übertragbaren Formen der spongiformen Enzephalopathien werden beim Mensch sowohl durch die iatrogene Form (iCJD) und die seit 1996 bekannte neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJD) wie auch durch Kuru vertreten (Chesebro, 2003). Die neue Variante der CJD unterscheidet sich von der familiär bedingten Form durch die fehlende Korrelation mit der für die familiäre Form typischen Mutation in Codon 129 des humanen Prionproteingens, das junge Alter bei Auftreten der ersten Symptome und bestimmte neuropathologische Merkmale (Will *et al.*, 2000).

Im Tierreich sind Transmissible Spongiforme Enzephalopathien bislang nur bei Säugetieren zu finden (Baylis & Goldmann, 2004) und zwar in Form von Scrapie bei Schaf und Ziege, Chronic Wasting Disease (CWD) bei Hirsch und Elch, Feliner Spongiformer Enzephalopathie (FSE) bei Katzen (Wyatt *et al.*, 1993), Transmissibler Mink Enzephalopathie (TME) beim Nerz und Boviner Spongiformer Enzephalopathie (BSE) beim Rind (Bruce, 2003; Chesebro, 2003).

2.1.1 Prionentheorie

Lange Zeit herrschte Unklarheit über die chemische Struktur des infektiösen Agens. Einen ersten Hinweis auf die Ungewöhnlichkeit des Erregers gab es bereits 1946, als in Schottland Schafe gegen Looping Ill vakziniert wurden, wobei die Vakzine aus einer ovinen Gehirnsuspension bestand und mit dem Erreger der Scrapie kontaminiert war. Trotz Behandlung der Vakzine mit Formalin wurde der Erreger nicht abgetötet und als Folge davon starben viele der geimpften Schafe an Scrapie (Gordon, 1946).

Sigurdsson postulierte 1954, dass es sich aufgrund der langen Inkubationszeit um ein sog. „slow-virus“ handle.

Nach dem Auftreten einer Kuru Epidemie unter den Ureinwohnern von Papua Neuguinea stellten Gajdusek & Zigas (1957) viele Ähnlichkeiten zwischen Scrapie und Kuru fest, worauf sich der Verdacht erhärtete, dass Kuru ebenfalls eine infektiöse Genese besitzt (Hadlow, 1959). Der Beweis wurde erbracht, als Schimpansen nach einer langen Inkubationszeit in Folge einer Inokulation von Kuru Gehirnhomogenat an Kuru ähnlichen Symptomen erkrankten (Gajdusek *et al.*, 1966).

1966 zeigten Alper *et al.*, dass das Agens wesentlich kleiner war als ein Virus und vertraten die Meinung, bei der Übertragung sei keine Nukleinsäure beteiligt. Die These, dass im Verlauf der Erkrankung ein normales Protein in eine pathologische Form umgewandelt wird, wurde aufgrund der extremen Resistenz gegenüber Hitze und Chemikalien erstmals von Griffith (1967) aufgegriffen.

Im Jahre 1982 gelang es Prusiner, Scrapie-Infektiosität aus Gehirnen von Hamstern zu isolieren und Eigenschaften aufzuzeigen, die sich mit Proteinen, aber nicht mit Nukleinsäuren deckten. Daraus entstand die Feststellung, dass ein Protein für die Übertragung verantwortlich oder zumindest daran mitbeteiligt sei. Aufgrund dieser Forschungsergebnisse konnten Theorien, welche replizierende Kohlenhydrate, Viroid-ähnliche Nukleinsäuren oder Lipide als infektiöse Ursachen vorschlugen, verneint werden.

Um diese infektiösen Protein enthaltenden Partikel von den übrigen konventionellen Pathogenen abzugrenzen, bezeichnete Prusiner solche Erreger als „proteinaceous infectious particles“, sog. „Prions“ (Prusiner, 1982, 1998). Die Prionentheorie besagt, dass das Prion aus dem so genannten Prionprotein^{SC} (PrP^{SC}) besteht, einer modifizierten Form des normalen zelleigenen Wirtsproteins Prionprotein^C (PrP^C) (Weissmann, 1991). Die Ausbreitung von PrP^{SC} geschieht, indem das hauptsächlich in α -Helix-Konformation vorliegende PrP^C durch PrP^{SC} dazu veranlasst wird, β -Faltblatt-Konformation und damit die Eigenschaften von PrP^{SC} anzunehmen, wobei diese Konformationsänderung durch PrP^{SC} selbst katalysiert wird (Prusiner *et al.*, 1990).

Die Bestätigung der Verbindung zwischen PrP^C und PrP^{SC} konnte erbracht werden, als sich PrP^C-knockout-Mäuse, die mit dem Erreger der Scrapie infiziert wurden, im Gegensatz zu PrP^C-exprimierenden Mäusen als Scrapie resistent erwiesen (Bueler *et al.*, 1993). Anhand der Prionentheorie war auch eine Erklärung für die fehlende Immunantwort des Organismus auf den Erreger gegeben, denn PrP^{SC} wies eine zu PrP^C identische Aminosäuresequenz auf und wurde somit vom Immunsystem nicht als fremd erkannt.

Bis zum heutigen Zeitpunkt halten sich jedoch hartnäckige Zweifel an der Prionentheorie von Prusiner, wonach die stammspezifische Information in der Tertiärstruktur des Proteins zu finden ist. Als Alternative wurde die „Virino“-Hypothese vorgeschlagen, anhand der es sich bei dem infektiösen Agens um ein kleines, aus Nukleinsäuren bestehendes replizierbares

Informationsmolekül handeln soll, das an ein protektives Wirtprotein, das Prionprotein gebunden ist (Farquhar *et al.*, 1998).

2.2 Scrapie

2.2.1 Geschichtlicher Hintergrund und Verbreitung der Scrapie

Scrapie stellte bis Beginn 2005 bei Schaf und Ziege unter natürlichen Bedingungen den einzigen Vertreter der Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien dar. Erste Berichte über diese Erkrankung bei Schafen ließen sich in Großbritannien bis auf das Jahr 1732 zurückdatieren (McGowan, 1922), während ihre erste Erwähnung in der deutschen Literatur 1759 zu finden ist (Waßmuth, 2001). Sowohl in England als auch in Kontinentaleuropa wurde über das Auftreten von Scrapie in verschiedenen Schafrassen berichtet, wobei als Ursprung in Deutschland anhand von verschiedenen Quellen der Import von Merinoschafen aus Spanien beginnend im Jahre 1748 angesehen wird (Ryders, 1984; Mason, 1996). Durch den weltweiten Tierverkehr hat sich die Erkrankung mittlerweile global ausgebreitet, lediglich Neuseeland und Australien sind aufgrund strenger Restriktionsmaßnahmen als Scrapie frei anzusehen (Detwiler & Baylis, 2003).

2.2.2 Pathogenese und klinisches Erscheinungsbild der Scrapie

Für den horizontalen Infektionsweg bei Scrapie stellt unter natürlichen Bedingungen eine orale Aufnahme des Erregers die Hauptübertragungsquelle dar, die hauptsächlich während des intensiven peripartalen Kontaktes des Neonaten mit den infektiösen Fruchtwässern und der Plazenta statt findet, durch eine kontaminierte Umwelt aber auch ein Leben lang erfolgen kann (Pattison *et al.*, 1974). Hautläsionen werden ebenfalls als Infektionsursache in Betracht gezogen (Taylor *et al.*, 1996). Eine vertikale Übertragung *in utero* konnte bislang nicht nachgewiesen werden (Andreoletti *et al.*, 2002; Tuo *et al.*, 2002).

Haupteintrittspforte nach oraler Infektion sind die Peyerschen Platten des Ileums. An die Oberfläche von follikulären dendritischen Zellen (FDC) geheftet (Mabbott & Bruce, 2001; Mohan *et al.*, 2005) breitet sich der Erreger über die abführenden Lymphgefäße nach und nach im gesamten lymphatischen System des Darmtraktes und in der Milz aus, in deren germinativen Zentren der Hauptanteil an PrP^{SC} nachgewiesen werden kann. Zu etwa demselben Zeitpunkt kann das infektiöse Agens ebenfalls in den Tonsillen und verschiedenen Lymphknoten des Kopfbereiches bestätigt werden. Die Besiedlung von Nervenfasern des autonomen myenterischen Nervensystems scheint hauptsächlich in der Mantelzone der Lymphfollikel der Peyerschen Platten zu erfolgen, da an dieser Stelle die Innervation aus unmyelinisierten Nervenfasern besteht und so

ein hinreichend enger Kontakt der FDC mit den Nervenfasern gegeben ist (Heggebo *et al.*, 2003). Der Erreger dringt schließlich über den einen Teil des parasympathischen autonomen Nervensystems darstellenden *N. vagus* und dessen motorischen *Nucleus dorsalis* in das Myelencephalon (Nachhirn) und ebenfalls über das *Ganglion trigeminale* in den Hirnstamm vor und erreicht somit das ZNS (Baldauf *et al.*, 1997; van Keulen *et al.*, 2000; Ersdal *et al.*, 2003).

Die Namensgebung für Scrapie ist geprägt durch das klinische Erscheinungsbild, das auf eine fortschreitende Degeneration bestimmter Hirnareale zurückzuführen ist und sich in seiner Ausprägung als sehr variabel erweist. Nach einer Inkubationszeit, die sich über mehrere Jahre erstrecken kann, wird der Beginn der Erkrankung von einer unspezifischen Verschlechterung des Allgemeinzustandes begleitet. Es entwickeln sich Verhaltensstörungen wie vermehrte Unruhe und Schreckhaftigkeit. Die französische Bezeichnung „tremblante“ resultiert aus Hyperästhesien, die sich in starkem Kopfzittern bei Aufregung äußern. Extremer, oft unstillbarer Juckreiz mit Verlust des Vlieses ist für die Namen „Scrapie“, „Gnubber“- und „Wetzkrankheit“ ausschlaggebend. Eine zunehmende Schwäche und Ataxie der Hinterhand führten zu dem Krankheitsbild der „Traberkrankheit“. Über eine starke Abmagerung trotz erhalten gebliebenen Appetits und Festliegen führt die Erkrankung nach einer Dauer von zwei Wochen bis sechs Monaten unweigerlich zum Tod. Die Reproduktivität der Tiere scheint durch Scrapie nicht beeinträchtigt zu werden (Hunter, 2003). Fieber ist zu keinem Zeitpunkt der Erkrankung festzustellen (Detwiler & Baylis, 2003).

2.2.3 Diagnose der Scrapie

Im Gegensatz zu anderen infektiösen Erkrankungen, die durch konventionelle Erreger ausgelöst werden, sind Prionenerkrankungen mit gängigen Methoden wie PCR, Serologie oder Zellkultur nicht zu diagnostizieren, da das infektiöse Agens einzig und allein aus dem abnormal gefalteten Konformer des dem Wirtsorganismus eigenen Prionproteins besteht. Aufgrund der fehlenden Immunogenität sind weder Entzündungsreaktionen noch Antikörperbildung zu beobachten (Kübler *et al.*, 2003).

In vivo Tests, die PrP^{Sc} bereits am lebenden Tier infolge von Tonsillenbiopsien (Schreuder *et al.*, 1998) oder Entnahme des 3. Augenlids (O'Rourke *et al.*, 2000) nachzuweisen vermögen, bedürfen bezüglich Verbesserung ihrer Sensitivität und Spezifität weiterer Untersuchungen und stehen derzeit in der Praxis noch nicht zur Verfügung. Die Tatsache einer möglichen Scrapie Infektion über eine Bluttransfusion (Hunter *et al.*, 2002) verstärkt die Forderung nach adäquaten diagnostischen Systemen, jedoch befindet sich deren Erforschung genau wie der Nachweis von PrP^{Sc} aus der Muskulatur (Andreoletti *et al.*, 2004) noch in ihren Anfängen.

Für die *post mortem* Diagnose der Scrapie macht man sich die veränderten biochemischen Eigenschaften von PrP^{SC} zunutze. Die mikroskopisch sichtbare spongiforme Degeneration der grauen Substanz des Gehirns wird durch neuronalen Zelltod aufgrund des Caspase-12-Apoptoseweges verursacht, der durch Stress des Endoplasmatischen Retikulums (ER) ausgelöst wird. Für den ER-Stress wiederum verantwortlich ist die lysosomale Anreicherung des fehlgefalteten PrP^{SC} und dessen fehlende Abbaubarkeit durch lysosomale Proteasen, was eine intrazelluläre Vakuolierung bedingt (Bate & Williams, 2004; Castilla *et al.*, 2004). Aufgrund seiner Hydrophobie lagert sich PrP^{SC} im Gehirn zu sog. Scrapie assoziierten Fibrillen (SAF) zusammen, die anhand eines Immunoblots oder immunohistochemischer Techniken dargestellt werden können. Als begleitendes Charakteristikum ist Astrogliose zu beobachten. Nach Verdau mit Proteinase K (Prot K) bleibt – im Gegensatz zu PrP^C – ein definiertes Fragment mit einem Molekulargewicht von 27-30 kDa übrig, welches ebenfalls über Antikörper sichtbar gemacht werden kann (Buschmann *et al.*, 2004a).

Bei den gemäß Verordnung 260/2005/EG vier auf EU-Ebene zugelassenen Schnelltests für das TSE-Überwachungsprogramm bei über 18 Monate alten geschlachteten oder verendeten kleinen Wiederkäuern, die an einer Gehirnprobe pathologisches Prionprotein nachzuweisen vermögen, handelt es sich um einen Immunoblotting-Test auf der Grundlage eines Western-Blotting-Verfahrens zum Nachweis des Proteinase K resistenten Fragmentes (Prionics-Check Western-Test), einen Chemilumineszenz-ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)-Test mit Extraktionsverfahren und ELISA-Technik unter Verwendung eines verstärkten chemilumineszenten Reagens (Enfer-Test), einen Immunoassay (Sandwich-Methode) zum Nachweis des Proteinase K-resistenten Fragmentes durchgeführt im Anschluss an Denaturierung und Konzentration (Bio-Rad TeSeE-Test) und um einen Immunoassay auf Mikrotiterplatte (ELISA) zum Nachweis des Proteinase K-resistenten Fragmentes mit monoklonalen Antikörpern (Prionics-Check LIA-Test).

2.3 Genetische Grundlagen der TSE Resistenz beim Schaf

2.3.1 Prionproteingen und Prionprotein

Vermutungen über die Beteiligung genetischer Faktoren bei der Pathogenese von Scrapie lassen sich bis in das Jahr 1755 zurückverfolgen (Anonym, 1755). Studien zu der genetischen Kontrolle der Scrapie Inzidenz begannen in England mit der Selektion einer positiven und einer negativen Linie von Cheviotschafen, die auf eine subkutane (s.c.) Injektion mit SSBP/1 (Sheep Scrapie Brain Pool 1, ein Gehirnhomogenat dreier sich im Endstadium von Scrapie befindenden Schafe) mit unterschiedlichen Inkubationszeiten reagierten. Dieser Effekt war hauptsächlich auf die Wirkung

eines einzelnen Genortes mit der Bezeichnung *Sip* (scrapie incubation period) zurückzuführen, welches aus den beiden Allelen *sA* (short incubation) und *pA* (prolonged incubation) besteht (Dickinson, 1976; Dickinson & Outram, 1988). Nach s.c. Injektion wiesen die Tiere der positiven Linie mit den Allelen *Sip sA/sA* und *Sip sA/pA* eine durchschnittliche Inkubationszeit von 300 Tagen auf, während die Vertreter der negativen Linie mit den Allelen *Sip pA/pA* während ihrer gesamten Lebensspanne gesund blieben. Daraus resultierte eine Dominanz des Allels *sA* über das Allel *pA*. Diese Dominanz wurde jedoch von der Erkenntnis relativiert, dass bei natürlicherweise auftretender Scrapie das Allel *sA* in rezessiver Form agierte (Foster & Dickinson, 1988a). Eine Erklärung für die paradoxe Wirkung des Allels im Vergleich der experimentellen Injektion zu einer Infektion unter natürlichen Bedingungen blieb zunächst aus, da die klassische Genetik basierend auf der 2-Allel-Theorie für solche Differenzen keine Begründung lieferte (Dawson *et al.*, 1998).

Studien zur Struktur des Scrapie Pathogens bei Mäusen führten zu der Entdeckung des Kandidatenproduktes von *Sinc* (das murine Homolog zu *Sip*), des Prionproteins. Zahlreiche Kopplungsanalysen führten zu der Annahme, *Sinc* und das Prionproteing (Prnp) seien, wenn nicht gar identisch, so doch zumindest sehr eng gekoppelt (Carlson *et al.*, 1986; Hunter *et al.*, 1992).

Die Entwicklung von *EcoRI* und *HindIII* RFLPs (Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismen) im ovinen Prionproteing ermöglichte es, den beiden Allelen von *Sip* jeweils ein korreliertes Fragment als Marker zuzuordnen (Hunter & Hope, 1991). Die Assoziation der Allele *Sip sA* und *Sip pA* zu den Fragmenten der *EcoRI* und *HindIII* RFLPs ist aus Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2: Bei dem Restriktionsverdau der *Sip* Allele *sA* und *pA* mit den Enzymen *EcoRI* und *HindIII* jeweils entstehende Fragmentlängen

Gen	RFLP	<i>Sip</i> Allel	korrelierte Fragmentlänge
Prionproteing (PRNP)	<i>EcoRI</i> <i>HindIII</i>	<i>sA</i>	6,8 kb <i>EcoRI</i>
			3,4 kb <i>HindIII</i>
		<i>pA</i>	4,4 kb <i>EcoRI</i>
			5,0 kb <i>HindIII</i>

Die genetische Kopplung des *Prnp* mit Genen, welche die Inkubationszeit beeinflussen, konnte sowohl für Mäuse (Carlson *et al.*, 1986) als auch für Schafe (Goldmann *et al.*, 1990) und den Mensch (Doh-ura *et al.*, 1989; Hsiao *et al.*, 1989) aufgezeigt werden. Die Korrelation von Aminosäurevariationen im PrP mit den Allelen von *Sip*, *Sinc* und der Inzidenz zweier humaner Formen der TSE lieferte weitere Indizien für die Annahme, dass es sich bei dem Prionprotein um das Produkt des jeweiligen Genortes handelte, der für die Inkubationszeit kodiert (Hunter & Hope, 1991).

2.3.2 Molekulare Charakterisierung des ovinen Prionproteingens (*PRNP*)

In allen bislang untersuchten Genomen von Säugetieren wurde eine Kopie des Prionproteingens gefunden. Gene, die für Proteine kodieren, die dem Prionprotein ähnlich sind, konnten bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen identifiziert werden. Während die Aminosäuresequenz und die Struktur des Prionproteins zwischen den Säugerspezies hoch konserviert ist und die für das Prionprotein kodierenden Regionen eine Homologie von über 90 % aufweisen (Goldmann *et al.*, 1990; Castiglioni *et al.*, 1998; Lee *et al.*, 1998), ist nur eine sehr geringe Übereinstimmung der PrP-Sequenz von Säugetieren und Nicht-Säugetieren festzustellen. Baylis & Goldmann (2004) sehen darin eine Erklärung, warum bei Nicht-Säugetieren bislang keine Form der TSE zu beobachten war.

Das ovine Prionproteingens (*PRNP*) ist entsprechend Abbildung 1 auf Chromosom 13 q17/q18 lokalisiert (Castiglioni *et al.*, 1998). Ebenfalls auf diesem Chromosom wurden das Centromer-Protein B Gen (*CENPB*) (Burkin *et al.*, 1996), des Weiteren die Mikrosatelliten *MCM0253* (Smith *et al.*, 1995), *MCMA0002* (Maddox *et al.*, 2000), *TGLA0023* (Burkin *et al.*, 1998), *UCD0010*, *UCD0025* und *UCD0049* (Cushwa *et al.*, 1996) kartiert. Proximal auf q12/q15 befindet sich der Genort der α -Kette des Interleukin 2 Rezeptors (*IL2RA*) (Ansari *et al.*, 1993). Studien bezüglich der genetischen Kartierung des *PRNP* liegen 8,0 cM bzw. 3,0 cM proximal des *PRNP* die Mikrosatelliten *HUJ616* bzw. *URB58*, während der Mikrosatellit *CTSB12* 18,0 cM distal lokalisiert ist (Lühken *et al.*, 2006a).



ovines Chromosom 13

Abbildung 1: Cytogenetische Position des *PRNP* auf dem ovinen Chromosom 13
(<http://www.thearkdb.org>, modifiziert)

Die genomische Sequenz des ovinen *PRNP* beschreibt eine Länge von 31412 bp (Lee *et al.*, 1998). Innerhalb dieser DNA-Sequenz befinden sich drei Exons, die durch zwei Introns voneinander getrennt werden (Abbildung 2). Während Exon 1 und Exon 2 kurz sind und 5'-untranslatiert bleiben, sind zusätzlich zu dem Bereich in Exon 3, der für das Prionprotein codiert, flankierende nicht translatierte Regionen (UTRs) zu finden, die ungewöhnlich groß sind (Lee *et al.*, 1998; Baylis & Goldmann, 2004). Als Ergebnis von alternativer Polyadenylierung innerhalb dieser UTRs entstehen im Zuge der Transkription zwei verschiedene mRNAs, deren prozentuale Anteile gewebespezifisch variieren. Durch Sequenzunterschiede in der 3'-UTR modulieren die zwei mRNAs ihrerseits die Proteinsynthese dahingehend, dass im Zuge der Translation unterschiedliche Mengen an Prionprotein gebildet werden (Goldmann *et al.*, 1999; Hunter *et al.*, 2000).

Die einzelnen Schritte des Syntheseweges des Prionproteins auf zellulärer Ebene sind schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

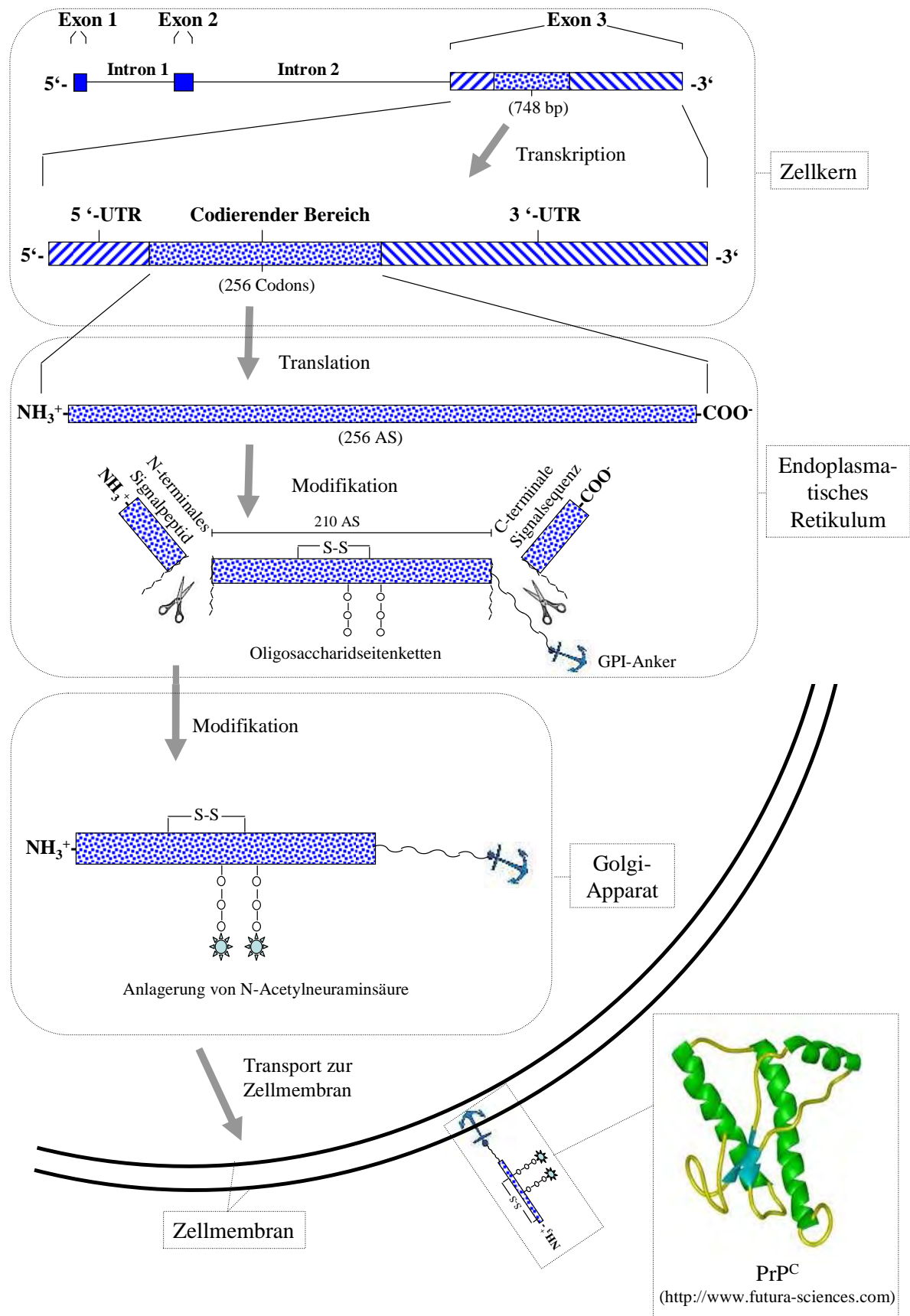


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Syntheseweges des ovinen Prionproteins auf zellulärer Ebene

2.3.3 Charakterisierung des ovinen Prionproteins (PrP)

Das ovine Prionprotein (PrP^C) beschreibt nach der Translation eine Länge von 256 Aminosäuren (AS) (Goldmann *et al.*, 1990). Während des Syntheseweges kommt es zu einer Reihe von posttranslationalen Modifikationen (siehe Abbildung 2), wonach ein matures Membranprotein einer Länge von 210 AS entsteht, das hauptsächlich in α -Helix-Konformation vorliegt, PrP^C (Riesner, 2003). Im Endoplasmatischen Retikulum findet neben der Abspaltung des N-terminalen Signalpeptids die Anheftung von zwei N-glykosidisch verknüpften Oligosaccharidseitenketten statt. Des Weiteren kommt es zur Bildung einer einzigen Disulfid-Brücke und nach Entfernung der C-terminalen Signalsequenz zur Anheftung eines Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol(GPI)-Ankers. Die beiden Oligosaccharidseitenketten werden im Golgi-Apparat dahingehend modifiziert, dass durch die Anlagerung von N-Acetylneuraminsäure komplexe Zuckerverbindungen entstehen, infolgedessen das Protein gegenüber dem enzymatischen Abbau durch Endoglykosidasen resistent wird. Nach Beendigung der Modifikationen erfolgt der Transport des maturen Sialoglykoproteins zur Zellmembran, in deren äußeren Schicht es über den GPI-Anker befestigt ist (Harris, 1999; Lawson *et al.*, 2005).

Neben seiner Hauptkonzentration im Gehirn ist PrP^C in allen bisher untersuchten Geweben und in Leukozyten zu finden, wenn auch in sehr unterschiedlichen Mengen (Dodelet & Cashman, 1998; Moudjou *et al.*, 2001). Aber nicht nur in der Gesamtmenge an PrP^C gibt es große Differenzen zwischen den Geweben, sie variieren auch hinsichtlich des PrP^C-„Glykotyps“. Hierunter ist ein Gemisch von in verschiedenem Maße glykosilierten PrP^C-Molekülen zu verstehen, die aufgrund der zwei möglichen Glykosilierungspositionen in unglykosilierter, monoglykosilierter (sowohl an der einen als auch an der anderen Position) und diglykosilierter Form vorliegen können. Unterschiede im Verhältnis der einzelnen Glykoformen zueinander sind durch Gewebe- und Zellspezifität bedingt, womit auch eine Erklärung für die Spanne der festgestellten PrP^C-Molekulargewichte von 30-35 kDa gegeben ist (Harris, 1999; Moudjou *et al.*, 2001; Lawson *et al.*, 2005).

2.3.4 Funktionen des Prionproteins

Die Funktion des PrP^C erweist sich nach wie vor als nicht geklärt, jedoch lassen der hohe Grad der Konservierung der AS-Struktur zwischen den Spezies und die großen Mengen des exprimierten PrP^C im ZNS eine essentielle Bedeutung vermuten. Nach Meinung von Harris (1999) könnte die Lokalisation auf der Zelloberfläche ein Hinweis für die Beteiligung des Prionproteins bei der Zell-zu-Zell Adhäsion, Zell-Erkennung, Ligandenaufnahme oder dem membran Signaltransduktionsweg sein. Untersuchungen an *PRNP*-knockout Mäusen erbrachten Resultate, die

von einer wichtigen Rolle bei der Neurotransmission (Collinge *et al.*, 1996) und einer Regulation der circadianen Rhythmik und des Schlafverhaltens (Tobler *et al.*, 1996) bis hin zu keinerlei Auffälligkeiten in Anatomie, Immunologie und Verhalten dieser Mäuse reichten (Bueler *et al.*, 1992).

Hohe Konzentrationen von PrP^C am synaptischen Spalt von Neuronen und die Fähigkeit, Cu²⁺-Moleküle zu binden und daraufhin mit einer Internalisierung zu reagieren, legen nahe, dass PrP^C eine Aktivität ähnlich der Cu²⁺-abhängigen Superoxiddismutase hat und die Zelle vor freiem toxischen Kupfer und oxidativem Stress schützt (Brown *et al.*, 1994; Stockel *et al.*, 1998; Brown *et al.*, 1999; Lasmezas, 2003). Als derjenige zelluläre Rezeptor, mit dem PrP^C im Zuge seiner Internalisierung in Interaktion tritt, konnte der Laminin-Rezeptor identifiziert werden (Hundt *et al.*, 2001).

2.3.5 Polymorphismen des ovinen Prionproteingens

Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine Reihe von Einzelnukleotidaustauschen im codierenden Bereich des *PRNP* beschrieben, von denen einige Polymorphismen einen Aminosäureaustausch nach sich ziehen. Tabelle 3 gibt eine Übersicht zu den identifizierten polymorphen Codons mit Nukleotidaustausch auf DNA-Ebene, den resultierenden AS-Polymorphismen, der jeweiligen Ersterwähnung in der Literatur und bei welchen Rassen die Mutation erstmalig beschrieben wurde.

Ein Großteil der AS-Polymorphismen ist im potentiellen Interaktionsbereich von PrP^C mit PrP^{SC} zu finden, als der eine Lokalisation zwischen zwei kleinen β -Faltblattstrukturen und der α -Helix 1 angesehen wird, oder ihre Seitenketten sind zu diesen Bereich hin ausgerichtet. Durch AS-Austausche könnte es zu einer Modulation der Erkennung unterschiedlicher PrP-Moleküle kommen, was in einer veränderten Konversionskinetik von PrP^C zu PrP^{SC} resultiert (Bossers *et al.*, 2000).

Tabelle 3: Einzelnukleotidaustausche im ovinen *PRNP*, die mit einem Aminosäure-Austausch einhergehen

Codon	Basentriplett ¹⁾	Aminosäure-Polymorphismus	Rassen	Referenz
101	cag → cgg	Q → R	Rasa Aragonesa, Cartera, Ansotana	Acin <i>et al.</i> , 2004
112	atg → acg atg → atN ²⁾	M → T M → I	Île de France Small Tailed Han, Ujumqin, Suffolk, Tibetan	Laplanche <i>et al.</i> , 1993 Zhang <i>et al.</i> , 2004
127	ggc → gtc ggc → tcN ³⁾ ggc → gcc	G → V G → S G → A	Khalkh, Yeroo, Orkhon Khalkh, Yeroo, Orkhon nicht genannt	Gombojav <i>et al.</i> , 2003 Gombojav <i>et al.</i> , 2003 Heaton <i>et al.</i> , 2003
136	gcc → gtc gcc → acc	A → V A → T	Cheviot Chios	Goldmann <i>et al.</i> , 1991 Billinis <i>et al.</i> , 2004
137	atg → acg	M → T	Flemish, Swifter	Bossers <i>et al.</i> , 1996
138	agc → aac	S → N	Icelandic Shorttailed	Thorgeirsdottir <i>et al.</i> , 1999
141	ctt → ttt	L → F	Flemish, Swifter	Bossers <i>et al.</i> , 1996
143	cat → cgt	H → R	Dorset Crossbred	O'Rourke <i>et al.</i> , 2000
146	aat → agt	N → S	Boer	Zhang <i>et al.</i> , 2004
151	cgt → tgt cgt → ggt cgt → cat	R → C R → G R → H	Icelandic Shorttailed Rasa Navarra Ojinegra	Thorgeirsdottir <i>et al.</i> , 1999 Acin <i>et al.</i> , 2004 Acin <i>et al.</i> , 2004
152	tac → ttc	Y → F	Ujumqin, Tibetan	Zhang <i>et al.</i> , 2004
154	cgt → cat cgt → ctt	R → H R → L	Cheviot Churra	Goldmann <i>et al.</i> , 1991 Alvarez <i>et al.</i> , 2006a
168	cca → cta	P → L	nicht genannt	Baylis & Goldmann, 2004
171	cag → cgg cag → cat cag → aag	Q → R Q → H Q → K	Cheviot Texel Dorper, Barbados Blackbelly, Barbados/St. Croix, Suffolk Crossbred	Goldmann <i>et al.</i> , 1990 Belt <i>et al.</i> , 1995 Guo <i>et al.</i> , 2003
172	tat → gat	Y → D	Rasa Aragonesa, Rasa Navarra	Acin <i>et al.</i> , 2004
175	cag → gag	Q → E	Ojinegra	Acin <i>et al.</i> , 2004
176	aac → aaa	N → K	Sarda	Vaccari <i>et al.</i> , 2001
180	cat → tat	H → T	nicht genannt	Heaton <i>et al.</i> , 2003
189	caa → cta	Q → L	Khalkh, Yeroo, Orkhon	Gombojav <i>et al.</i> , 2003
211	cga → caa	R → Q	nicht genannt	Belt <i>et al.</i> , 1995
218	atc → ctc	I → L	Bejing Native, Liaoning Cashmere	Zhang <i>et al.</i> , 2004
222	cag → aag	Q → K	Wendong	Zhang <i>et al.</i> , 2004
241	cct → tct	P → S	nicht genannt	Heaton <i>et al.</i> , 2003

¹⁾ Einzelnukleotidaustausche sind durch Fettschrift gekennzeichnet²⁾ N steht stellvertretend für die Basen Adenin, Cytosin und Thymin³⁾ durch Restriktionsverdau mit *HaeIII* kann nicht definiert werden, um welches Nukleotid (N) es sich handelt

2.4 Beziehungen zwischen PrP-Genotyp und TSE Empfänglichkeit

Für sowohl unter experimentellen Bedingungen als auch bei natürlichen Infektionen auftretende Fälle von Scrapie sind Assoziationen zwischen Inkubationszeit und AS-Polymorphismen an den Codons 136 (A/V), 154 (R/H) und 171 (Q/R/H) bekannt.

An Position 136 kann Alanin, eine aliphatische AS mit hydrophoben Eigenschaften, durch Valin (ebenfalls aliphatisch hydrophob) oder Threonin (neutral hydrophil) ersetzt werden. An Position 154 besteht die Möglichkeit, die basisch hydrophile und eine Aminogruppe tragende AS Arginin durch die ebenfalls basisch hydrophile AS Histidin mit aromatischer Seitenkette auszutauschen. An Position 171 können anstelle der neutral hydrophilen AS Glutamin mit Carboxylamidgruppe entweder die AS Arginin, Histidin oder Lysin gefunden werden, die sich basisch hydrophil verhalten.

Durch Kombination der jeweiligen Aminosäuren an den drei Positionen konnten bislang neun PrP-Haplotypen identifiziert werden, die in rassespezifischen Frequenzen auftreten (Dawson *et al.*, 1998; Kutzer *et al.*, 2002; Guo *et al.*, 2003; Acin *et al.*, 2004; Billinis *et al.*, 2004):

$$A_{136}R_{154}Q_{171} \rightarrow ARQ$$

$$A_{136}R_{154}R_{171} \rightarrow ARR$$

$$A_{136}R_{154}H_{171} \rightarrow ARH$$

$$A_{136}H_{154}Q_{171} \rightarrow AHQ$$

$$V_{136}R_{154}Q_{171} \rightarrow VRQ$$

$$V_{136}R_{154}R_{171} \rightarrow VRR$$

$$A_{136}H_{154}R_{171} \rightarrow AHR$$

$$A_{136}R_{154}K_{171} \rightarrow ARK$$

$$T_{136}R_{154}Q_{171} \rightarrow TRQ$$

Ob und in welchem Ausmaß die innerhalb der Rassen Texel und Nolana identifizierten Haplotypen VRR und AHR (Kutzer *et al.*, 2002) sowie die in griechischen, spanischen und amerikanischen Schafrassen beschriebenen Haplotypen ARK und TRQ mit Einfluss auf die Empfänglichkeit für Scrapie verbunden sind, bedarf weiterer Untersuchungen (Guo *et al.*, 2003; Acin *et al.*, 2004; Billinis *et al.*, 2004).

Der PrP-Genotyp eines Tieres ergibt sich aus der Kombination seiner beiden PrP-Haplotypen. Während fünfzehn PrP-Genotypen bei fünf PrP-Haplotypen theoretisch möglich sind, variiert die Anzahl der tatsächlich beobachteten Genotypen zwischen den einzelnen Rassen jedoch stark (Dawson *et al.*, 1998).

2.4.1 Rassebedingte Unterschiede der Scrapie Empfänglichkeit

Zwischen den einzelnen Schafrassen besteht eine gewisse Heterogenität in Bezug auf die Empfänglichkeit der einzelnen PrP-Genotypen gegenüber Scrapie. Die Begründung dafür ist in dem unterschiedlichen Auftreten der PrP-Haplotypen sowie PrP-Genotypen zu finden. Die Anzahl der vorhandenen PrP-Haplotypen schwankt von zwei in den sog. „einfachen“ Rassen Soay und Hampshire Down (Dawson *et al.*, 1998) bis hin zu sieben bei der Rasse Texel (Kutzer *et al.*, 2002) als einem Vertreter der sog. „komplexen“ Rassen. Nach Angaben der beiden eben genannten Autoren beschreibt die nach Kombination der vorhandenen PrP-Haplotypen resultierende Anzahl an PrP-Genotypen eine Spanne von drei bis hin zu 17.

Während bei einer experimentellen Infektion mit Sicherheit ein Erregerkontakt stattfindet und man gezielt die gleiche Anzahl auch von selten auftretenden PrP-Genotypen infizieren kann, muss neben der zum Teil sehr heterogenen Häufigkeit der verschiedenen PrP-Genotypen bei natürlich mit Scrapie infizierten Beständen auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass nicht alle Tiere gleichermaßen mit dem Erreger Kontakt hatten.

Studien zur Scrapie-Empfänglichkeit an Cheviot Schafen (auftretende Haplotypen ARQ, VRQ, ARR, AHQ) ergaben erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Unterschieden in der Empfänglichkeit, falls an Pos. 171 ein AS-Austausch von Glutamin zu Arginin stattgefunden hat, wobei Glutamin exprimierende Tiere eine deutlich kürzere Inkubationszeit aufwiesen (Goldmann *et al.*, 1990). Hunter *et al.* (1996) stellten fest, dass im Zuge einer natürlichen Infektion der Haplotyp VRQ für die Krankheitsentwicklung eine unbedingte Notwendigkeit bedeutete und alle Tiere des Genotyps VRQ/VRQ mit einem hohen Erkrankungsrisiko behaftet waren. Cheviots, die heterozygot ARQ/VRQ trugen, wiesen längere Inkubationszeiten auf, aber nicht alle diese Tiere erkrankten. In Verbindung mit ARR schien es für VRQ nicht möglich, seine krankheitsinduzierende Wirkung entfalten zu können, sodass ARR bessere Überlebenschancen vermittelte. An Position 154 erwiesen sich heterozygot H/R tragende Tiere im Vergleich mit homozygoten R/R Tieren eher als unempfindlich (Hunter, 1997).

Umfangreiche Analysen an natürlich mit Scrapie infizierten Romanov Herden in Frankreich (Haplotypen ARQ, VRQ, ARR, AHQ) mit 276 bestätigten Scrapie Fällen zeigten, dass ARQ und VRQ mit Empfänglichkeit assoziiert waren und auf ähnliche Weise agierten, wobei eine absteigende Anfälligkeit des Genotyps VRQ/VRQ (20 % der erkrankten Tiere, 8 % des Gesamtbestandes) über ARQ/VRQ (51 % der erkrankten Tiere, 29 % des Gesamtbestandes) zu ARQ/ARQ (28 % der erkrankten Tiere, 20 % des Gesamtbestandes) beobachtet werden konnte. Im Gegensatz dazu vermittelten ARR und AHQ beinahe vollständig Resistenz, nur ein an Scrapie

erkranktes Tier mit dem Genotyp ARQ/AHQ konnte identifiziert werden, jedoch kein Tier mit dem ARR-Haplotyp, welcher bei 27 % aller Tiere identifiziert wurde (Elsen *et al.*, 1999). Ähnliche Ergebnisse bezüglich einer natürlichen Scrapie Infektion sind der Arbeit von Diaz *et al.* (2005) mit 447 erkrankten Tieren zu entnehmen, nur vermittelten weder ARR noch AHQ – falls gepaart mit ARQ oder VRQ – eine absolute Resistenz, sogar reinerbig AHQ tragende Tiere wurden von Scrapie befallen.

Bei der Rasse Texel als einer ARH exprimierenden Rasse konnten Aussagen über das wechselseitige Zusammenspiel aller fünf PrP-Haplotypen bei einem natürlichen Scrapie Ausbruch getroffen werden (Belt *et al.*, 1995). Die PrP-Haplotypverteilung der erkrankten und der gesunden Tiere zeigte deutliche Unterschiede. So war der VRQ-Haplotyp nur in der erkrankten Gruppe zu einem hohen Anteil vertreten (50 % gegenüber 5 %), während ARR beinahe ausschließlich unter den gesunden Tieren zu finden war (1 % gegenüber 33%). VRQ und ARR agierten somit in entgegengesetzter Richtung, aber bestimmend über die übrigen Haplotypen. Daraus ergab sich eine Erklärung für die einheitliche Frequenz des Genotyps ARR/VRQ sowohl unter den gesunden (4 %) als auch den erkrankten Tieren (3 %). ARH und ARQ vermittelten in Kombination mit ARR Resistenz, mit VRQ hingegen Anfälligkeit.

Für isländische Schafrassen war an Pos. 171 keinerlei Polymorphismus zu finden. In diesen Rassen zeigte sich VRQ als statistisch höchst signifikant mit Scrapie assoziiert, während AHQ unter den Scrapie positiven Tieren nicht auftrat (Thorgeirsdottir *et al.*, 1999).

Bei „Alanin-Rassen“ war V₁₃₆ nur in sehr geringen Frequenzen festzustellen. Für die Rasse Suffolk als einen solchen Vertreter erwies sich QQ₁₇₁ als der die Erkrankungshäufigkeit bestimmende Polymorphismus (Hunter *et al.*, 1997). R₁₇₁ vermittelte Resistenz, die jedoch nicht allgegenwärtig war, wie Scrapie Fälle mit RQ₁₇₁ bei Suffolk Schafen aus Japan bewiesen (Ikeda *et al.*, 1995).

Anhand des Vergleiches der Befallsintensitäten von Genotypen verschiedener Rassen konnte die These vertreten werden, dass in V₁₃₆ kodierenden Rassen („Valin-Rassen“) (Hunter *et al.*, 1997) die Expression von V₁₃₆ an einem oder beiden Haplotypen mit einem hohen Risiko assoziiert war, aber auch AA₁₃₆ – falls mit QQ₁₇₁ gepaart – bei erkrankten Tieren beobachtet werden konnte.

Untersuchungen an spanischen Schafrassen führten zu einigen gegenläufigen Resultaten. Obwohl VRQ in der Rasse Rasa durchaus auftrat, war keines der Scrapie positiven Tiere VRQ Träger. Vielmehr wies diese Rasse unter den erkrankten Tieren eine den „Alanin-Rassen“ vergleichbare Genotypverteilung auf, wobei sie sich selbst als „Valin-Rasse“ präsentierte (Acin *et al.*, 2004).

In griechischen Schafrassen wurde erstmals über den Haplotyp TRQ bei erkrankten Tieren berichtet, der jedoch nur in Kombination mit ARQ zu finden war (Billinis *et al.*, 2004). Während für Threonin an Position 136 keine eindeutige Korrelation zu Scrapie festgestellt werden konnte, stand Q₁₇₁ deutlich mit Risiko und H₁₅₄ signifikant mit Resistenz in Zusammenhang.

Erste Ergebnisse zur Genotypverteilung von Scrapie positiven Schafen der Rassen Merinolandschaf, Schwarzköpfiges Fleischschaf, Texel, Suffolk und Ostfriesisches Milchschaaf in Deutschland ergaben – begründet durch das geringe VRQ-Haplotyp Vorkommen innerhalb dieser Rassen – kein VRQ-Haplotyp tragendes Tier, hingegen erwiesen sich alle erkrankten Schafe als reinerbige ARQ Träger bis auf eine Ausnahme mit dem Genotyp ARR/ARQ (Junghans *et al.*, 1998).

2.4.2 Weitere Genorte mit Einfluss auf die TSE Empfänglichkeit

Bereits 1986 vermuteten Carlson *et al.*, dass andere Genorte neben dem Prionproteingen existieren, die einen zusätzlichen, wenn auch geringeren Einfluss auf die TSE Empfänglichkeit haben. Diese These ergab sich, da Mäuse identischen PrP-Genotyps mit deutlichen Unterschieden in der Inkubationszeit auf eine experimentelle Infektion durch denselben TSE Stamm reagierten. QTL (Quantitative Trait Locus)-Studien, welche die Inkubationszeit als quantitatives Merkmal betrachteten, wurden an ingezüchteten Mäuselinien durchgeführt, um innerhalb der chromosomalen Bereiche der QTL Kandidatengene zu identifizieren, die neben dem PrP-Genotyp einen Beitrag zur Pathogenese der TSE liefern (Stephenson *et al.*, 2000; Lloyd *et al.*, 2001; Manolakou *et al.*, 2001; Moreno *et al.*, 2002; Moreno *et al.*, 2003). Innerhalb dieser Studien wurden auf den murinen Chromosomen 2, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 15 und 18 QTLs festgestellt. Die QTLs auf Chromosom 4 und 8 scheinen in den Resistenzmechanismus sowohl gegenüber Scrapie als auch BSE involviert zu sein, andere wiederum wurden nur bei Untersuchungen an mit Scrapie oder BSE infizierten Mäusen gefunden (Manolakou *et al.*, 2001; Moreno *et al.*, 2003). Als mögliche Kandidatengene innerhalb der QTL Konfidenz Intervalle auf den jeweiligen Chromosomen konnten bislang Komplement Faktor C1q, PrP Ligand 8 sowie Cathepsin D auf Chromosom 4 identifiziert werden, die im Rahmen einer Scrapie Infektion verstärkt exprimiert werden. Auf Chromosom 5 sind Ubiquitin C und die Neuronale Stickoxid Synthetase lokalisiert, die sowohl bei der normalen Funktion des PrP eine Rolle spielen als auch an neuropathologischen Erscheinungen beteiligt sind. Das Laminin Rezeptor-1-like Gen, ein PrP Rezeptor, ist auf Chromosom 6 zu finden, während Apolipoprotein E, Transforming Growth Factor β und Nerve Growth Factor mögliche Kandidatengene auf Chromosom 7 darstellen. Chromosom 8 enthält das Scrapie Responsive Gen 1, dessen Expression im Zuge der Scrapie Pathogenese gesteigert ist. Auf Chromosom 17 wurde Plasminogen, ein Plasmaprotein, als Carrier für PrP identifiziert (Moreno *et al.*, 2003).

Der erste QTL für die Scrapie Inkubationszeit bei Schafen wurde auf dem ovinen Chromosom 18 inmitten einer Reihe von Genen identifiziert, die für die schweren Ketten der Immunglobuline kodieren (Cosseddu *et al.*, 2002).

Die Kenntnis der chromosomalen Bereiche resultierend aus den murinen QTL Studien wird dafür genutzt werden, direkt homologe Regionen und eventuelle Kandidatengene bei anderen Spezies zu erkennen und auf ihren Einfluss bezüglich der TSE Empfänglichkeit zu untersuchen (Moreno *et al.*, 2002).

2.4.3 Einfluss des TSE Stammes auf die TSE Empfänglichkeit

Obwohl die Idee, dass ein Zusammenspiel von Infektion und erblicher Disposition für die Krankheitsentwicklung von Bedeutung sein könnte, bereits im Jahre 1826 aufgegriffen wurde (Waßmuth, 2001), konnte der Beweis für die Notwendigkeit des Zusammentreffens eines empfänglichen Genotyps mit dem infektiösen Agens für die Krankheitsentwicklung erst 1998 von Hunter & Cairns erbracht werden. Die Möglichkeit, Tiere trotz höchst empfänglichen Genotyps gesund und Scrapie frei zu erhalten, stellte einen Widerspruch dazu dar, dass für ein spontanes Auftreten allein der genetische Ursprung verantwortlich sein sollte.

Jedoch ist nicht nur der Genotyp selbst Ausgangspunkt für eine unterschiedliche Krankheitsentwicklung. Es gibt vielmehr eine große Variation an TSE Stämmen, die mit den genetischen Faktoren des Wirtes in Wechselwirkung treten und spezielle Erkrankungscharakteristika wie Inkubationszeit und neuropathologische Erscheinungen mit sich bringen (Bruce, 1993). Da die TSE Stämme ihre Identität auch nach Verbreitung durch mehrere Tierspezies beibehalten, gilt als bewiesen, dass das infektiöse Agens seine eigene stammspezifische Information in der Proteinstruktur birgt (Bruce, 2003).

2.4.3.1 Charakterisierung des TSE Stammes

Die Kenntnis über das Vorkommen diverser Stämme basiert auf umfangreichen Studien zu Scrapie anhand von Mäusemodellen. Speziellen Inzucht-Mäuselinien wird *intracerebral* aufgereinigtes Gehirnhomogenat des erkrankten Individuums injiziert. Nach Diagnose TSE spezifischer Symptome erfolgt eine serielle Passage in weiteren Mäusen derselben Inzuchtlinie, wonach sich – falls alle Variablen, insbesondere der PrP-Genotyp der Maus konstant bleiben – überaus genaue und jederzeit reproduzierbare Charakteristika jedes Scrapie Stammes ergeben, die sowohl die Inkubationszeit als auch die Verteilung und den Schweregrad pathologischer Läsionen im Gehirn betreffen (Bruce, 1993). Verteilung und Schweregrad der vakuolen Degeneration werden in einer bestimmten Anzahl von Gehirnnarealen der grauen sowie weißen Substanz semiquantitativ

bestimmt und ergeben das sog. „lesion profile“ (Fraser & Dickinson, 1968), das für jede Kombination aus Scrapie Stamm und *Sinc* Genotyp charakteristisch ist (Bruce *et al.*, 1991).

Wird Scrapie über die Speziesgrenzen hinweg übertragen, so erweist sich die Inkubationszeit bei dieser Erstübertragung gewöhnlich als sehr lang, verkürzt sich jedoch im Laufe der nachfolgenden Maus-zu-Maus Passagen, bis ein stabiler Zustand erreicht ist. Dieses Phänomen wird als „Spezies Barriere“ bezeichnet (Bruce, 1993).

Alternativ kann die Stammcharakterisierung auch über biochemische Methoden erfolgen, womit Konformationsunterschiede nachgewiesen werden, die in anders gearteter Sekundär- und Tertiärstruktur begründet sind (Telling *et al.*, 1996). Differenzen des Glykosilierungsmusters verschiedener Stämme sind ebenfalls von Bedeutung. Sie zeigen sich in der relativen Prominenz der drei unterschiedlich glykosilierten PrP-Banden in SDS-PAGE und Immunoblot von mit Prot K versetzten Hirnproben (Hope *et al.*, 1999).

Um verstehen zu können, wie unterschiedliche Stämme zu verschiedenen Inkubationszeiten, Unterschieden in „lesion profile“ und molekularen Charakteristika führen sowie letztendlich in einer veränderten Empfänglichkeit resultieren, ist es notwendig, die Interaktion zwischen PrP^{SC} und PrP^C genauer zu betrachten.

2.4.3.2 Interaktion zwischen PrP^{SC} und PrP^C

Grundlage der Konversion von PrP^C zu PrP^{SC} scheint eine Interaktion der beiden Isoformen zu sein. Auf der Zelloberfläche exprimiertes PrP^C stellt das Substrat für die PrP^{SC} Bildung dar. Nach Bindung von PrP^{SC} an PrP^C und Internalisierung des PrP^C-PrP^{SC} Komplexes findet in subzellulären Kompartimenten, die am Abbau von PrP^C beteiligt sind, der Prozess der Konformationsänderung statt (Kim *et al.*, 2004). Dabei wird von dem Modell der „template assistance“ ausgegangen. Eine geringe Anzahl von PrP^C- und PrP^{SC}-Molekülen oligomerisieren, womöglich gemeinsam mit einem hypothetischen Chaperon-Molekül, das auch als Protein X bezeichnet wird und die Faltung der Polypeptide während ihrer Biosynthese und ihren Transport zu Zellorganellen erleichtert. Die PrP^{SC} Komponente des Komplexes dient als Vorlage für das PrP^C-Substrat und katalysiert die Konformationsänderung analog dem Kristallisationsprinzip selbst (Harris, 1999; Caughey, 2003). Um einen energetisch günstigen Zustand einzunehmen, entstehen durch Proteinpolymerisation Aggregate, die sich *in vitro* als sehr stabil erweisen (Callahan *et al.*, 2001).

Die molekulare Kompatibilität zwischen verschiedenen PrP^C- und PrP^{SC}-Sequenzen scheint Hauptfaktor im Konversionsprozess zu sein. Je größer die Sequenzunterschiede zwischen den beiden Isoformen sind, desto geringer ist die Konversionsgeschwindigkeit und desto niedriger somit auch die Empfänglichkeit (Bossers *et al.*, 1997; Caughey, 2003). Auf die Bindungsaffinität

zwischen PrP^C und PrP^{SC} hat die AS-Sequenz jedoch keinen Einfluss, denn auch heterologe PrP^C können eine Bindung eingehen. Nur können sie im Gegensatz zu homologen PrP^C-Molekülen nicht in PrP^{SC} umgewandelt werden. Diese Interferenz kann eine Erklärung dafür liefern, warum Individuen, die heterozygote PrP-Moleküle exprimieren, eine geringere Kinetik der PrP^{SC} Formation sowie eine verzögerte Pathogenese aufweisen (Prusiner, 1998). Stimmt die AS-Sequenz hingegen überein, so weist die Konversionskinetik *in vitro* je nach AS-Polymorphismus trotz allem große Unterschiede auf. Während die PrP-Haplotypen VRQ und ARQ mit der höchsten Effizienz in Prot K-resistente Formen umgewandelt werden können, zeigt der mit Scrapie Resistenz in Verbindung gebrachte Haplotyp ARR die niedrigste Konversionskinetik, aber eine Umformung findet – wenn auch in sehr geringem Maße – statt (Bossers *et al.*, 1997; Bossers *et al.*, 2000).

Stammspezifische Eigenschaften können ebenfalls die PrP Konversion modulieren. Die Glykoformenverhältnisse verschiedener Stämme zeigen eine höhere initiale Bindungsaffinität zu Zellen, die ein ähnliches Glykosilierungsmuster exprimieren (Lawson *et al.*, 2005). Da sich die Stämme besonders gut ausbreiten können, wenn das Glykosilierungsmuster kompatibel ist und da dieses innerhalb des Organismus stark variiert, ist anhand sog. Zielzellen ein Theorieansatz geschaffen, weshalb verschiedene Stämme unterschiedliche Hirnareale bevorzugt befallen (Caughey, 1991; Fisher *et al.*, 1998).

Studien von Wong *et al.* (2004) zufolge zeigen die PrP-Haplotypen VRQ und ARR auf eine Inkubation mit Kupfer eine unterschiedliche Antwort. Während der Anteil der β -Faltblatt-Konformation und somit die Entstehung von PrP^{SC} des VRQ-Haplotyps stark ansteigt, bleibt er bei dem ARR-Haplotyp auf gleichem Niveau. Beide haplotypen Formen zeigen nach Kupfer-Induktion eine Resistenz gegenüber Prot K-Verdau, wobei quantitative Differenzen im β -Faltblatt-Gehalt einen unterschiedlichen Resistenzgrad bedingen. Die Erreichung einer gewissen Prot K-Resistenz lässt die Möglichkeit entstehen, dass der ARR-Haplotyp ein potentiell Substrat für die Anreicherung von PrP^{SC} ist. Da PrP^{VRQ} im Vergleich mit PrP^{ARR} kompakter und thermodynamisch stabiler ist, erweist sich PrP^{SC} des VRQ-Haplotyps verglichen mit PrP^{SC} des ARR-Haplotyps gegenüber dem zellulären Abbau als resistenter, es reichert sich schneller in der Zelle an und führt zu kürzeren Inkubationszeiten, während PrP^{SC} des ARR-Haplotyps durch die Zelle eher metabolisiert werden kann.

2.4.3.3 TSE Stamm: Klassische Scrapie

In der Schafpopulation zirkulieren über 40 verschiedene Stämme natürlich vorkommender Scrapie, wobei manche unter ihnen die einzelnen PrP-Genotypen mit unterschiedlicher Intensität befallen (Baylis & Goldmann, 2004).

Die Empfänglichkeit von mit SSBP/1 infizierten Cheviot Schafen wird hauptsächlich durch Codon 136 moduliert, wobei Tiere, die homozygot oder heterozygot VRQ tragen, die höchste Anfälligkeit aufweisen und ARQ/ARQ Genotypen nicht erkranken, ARR Träger jedoch nicht in jedem Fall resistent sind.

Anders verhält es sich bei Infektion mit dem Scrapie Stamm CH1641. Tiere derselben Rasse mit dem Genotyp ARQ/ARQ sind empfänglich, sogar teilweise empfänglicher als VRQ Träger. Die geringste Empfänglichkeit ist zu beobachten, wenn an AS-Position 171 Arginin exprimiert wird. Der AS an Position 136 kommt in dem Falle nur ein Nebeneffekt zu (Foster & Dickinson, 1988b; Goldmann *et al.*, 1994).

Ist eine Schaferde von klassischer Scrapie betroffen, so lässt sich PrP^{SC} meist bei mehreren Herdenmitgliedern feststellen, in einem deutschen von Scrapie befallenen Schafbestand wird sogar von 50 betroffenen Schafen berichtet (Buschmann *et al.*, 2005). Das Durchschnittsalter der erkrankten Tiere liegt bei 3,1 Jahren (Tranulis *et al.*, 1999).

Nicht nur die Ausbreitungsgeschwindigkeit und die Menge des infektiösen Prionproteins im Körper variieren je nach Genotyp, auch das Vorkommen von PrP^{SC} in verschiedenen Geweben überhaupt. Betrachtet man die Verteilung von PrP^{SC} nach einer natürlichen Infektion im Organismus, so reagiert bei Lämmern des Genotyps VRQ/VRQ im Alter von zwei bis neun Monaten nach und nach das gesamte Lymphgefäßsystem im immunhistochemischen Nachweis positiv für PrP^{SC} und letztendlich breitet sich der Erreger im ZNS aus. Bei erkrankten Tieren des Genotyps ARR/VRQ kann PrP^{SC} hingegen nur im ZNS, nicht jedoch im Lymphgewebe nachgewiesen werden. ARR/ARR Genotypen zeigen im Untersuchungszeitraum von neun Monaten nach einer Infektion keinerlei Ablagerungen von PrP^{SC} (Andreoletti *et al.*, 2000).

Heggebo *et al.* (2003) finden in einer Herde mit natürlich vorkommender Scrapie bei 24 Monate alten Tieren der PrP-Genotypen ARR/ARR und ARR/ARQ im Gegensatz zu ARQ/ARQ Trägern kein verändertes PrP^{SC} in enterischen Neuronen.

Untersuchungen von Tonsillenbiopsaten natürlich infizierter Tiere ergeben für den PrP-Genotyp VRQ/VRQ einen positiven PrP^{SC} Nachweis bereits nach vier Monaten, bei ARQ/VRQ Tieren nach 15 Monaten, während ARR/VRQ Tiere während dieses Zeitraumes kein infektiöses Prionprotein in ihren Tonsillen anreichern (Schreuder *et al.*, 1998).

Unterschiedliche Mengen von PrP^{SC} im Gehirn sowohl klinisch erkrankter als auch gesund erscheinender Schafe im Alter von zwei Jahren werden bei Studien von Madec *et al.* (2004) gefunden. Hierbei zeigt sich im Vergleich mit den übrigen PrP-Genotypen eine deutliche

Verringerung der Menge an PrP^{SC} und größtenteils eine fehlende klinische Symptomatik, falls das untersuchte Tier einen ARR-Haplotyp trägt.

Die Plazenta als vieldiskutierter Ort einer möglichen Übertragung *in utero* weist nicht in jedem Fall infektiöses PrP auf. Vielmehr ist dessen Vorkommen vom PrP-Genotyp des Fetus und dem Trächtigkeitsstadium abhängig und beinahe vollständig auf fetale Trophoblastenzellen beschränkt. Besitzt der Fetus mindestens einen ARR-Haplotyp, so findet keine Anreicherung von PrP^{SC} in der Plazenta und somit auch keine peripartale Kontamination der Umwelt statt (Andreoletti *et al.*, 2002; Tuo *et al.*, 2002).

2.4.3.4 TSE Stamm: Atypische Scrapie

Seit 1998 werden atypische Scrapie Fälle mit unüblichen Charakteristika diagnostiziert. Pro Herde erkranken jeweils nur ein, in seltenen Fällen auch drei Tiere (Onnasch *et al.*, 2004; Gretzschel *et al.*, 2005) mit einem Durchschnittsalter von fünf Jahren, das zwei Jahre über dem Durchschnitt klassischer Scrapie Fälle liegt (Benestad *et al.*, 2003). Das „lesion profile“ weicht deutlich von dem der klassischen Scrapie Fälle ab. Bei klassischer Scrapie befindet sich die Hauptanreicherung von PrP^{SC} in der Obex. Nicht alle im Rahmen des Scrapie Überwachungsprogrammes angewandten Schnelltests sind jedoch in der Lage PrP^{SC} nachzuweisen, sofern kein klassischer Scrapie Fall vorliegt. Aus diesem Grund werden diese neuen Formen der Scrapie allgemein als „atypische Scrapie“ kategorisiert (Buschmann *et al.*, 2004a). Anhand des Verteilungsmusters zeigt sich, dass vakuole Degenerationen hauptsächlich in Cerebellum und Cerebralcortex lokalisiert sind, weniger im Hirnstamm und überhaupt nicht in der Obex, wodurch Ataxie als beobachtetes Leitsymptom erklärbar ist, sofern überhaupt eine Symptomatik auftritt (Orge *et al.*, 2004). Im Lymphgewebe kann unabhängig des PrP-Genotyps kein PrP^{SC} nachgewiesen werden (Benestad *et al.*, 2003).

Atypische Scrapie Stämme befallen nicht explizit eine bestimmte Rasse oder einen einzelnen PrP-Haplotyp. Vielmehr sind in verschiedenen Rassen mit ARR und AHQ auch diejenigen PrP-Haplotypen betroffen, die bei klassischer Scrapie eher eine unempfindlichere genetische Ausgangssituation vermitteln (Buschmann *et al.*, 2004a; Everest *et al.*, 2006). Zum ersten Mal wird nachweislich an bislang als resistent geltenden Tieren des PrP-Genotyps ARR/ARR eine positive Scrapie Diagnose gestellt und somit deren vollständige Resistenz verneint (Buschmann *et al.*, 2004b; Orge *et al.*, 2004). Untersuchungen bei an atypischer Scrapie erkrankten Merinolandschafen in Deutschland zeigen eine signifikante Assoziation zwischen PrP-Genotyp und einer positiven Scrapie Diagnose, wonach der PrP-Haplotyp AHQ mit hoher Empfänglichkeit für atypische Scrapie in Verbindung steht (Lühken *et al.*, 2004).

Ein spezieller Vertreter der atypischen Scrapie wird nach seiner Erstbeschreibung in Norwegen als Nor98 bezeichnet. Sein Glykosilierungsmuster zeigt mit einer typischen Bande von 12 kDa im Western Blot deutliche Unterschiede zu allen bisher bekannten klassischen wie auch den übrigen atypischen Scrapie Stämmen. Im Gegensatz zu der hohen Befallsintensität von VRQ- und ARQ-Haplotypen tragenden Herdengenossen durch klassische Scrapie Stämme und trotz deren teilweise hohe Haplotypfrequenz innerhalb der betroffenen Herden werden von Nor98 bevorzugt – wenn auch nicht ausschließlich – die PrP-Genotypen AHQ/AHQ und AHQ/ARQ betroffen (Benestad *et al.*, 2003; de Bosschere *et al.*, 2004; Onnasch *et al.*, 2004; Moum *et al.*, 2005), die sonst kaum im Zusammenhang mit Scrapie auftreten.

2.4.4 BSE bei kleinen Wiederkäuern

Ende der 1980er Jahre wird in Großbritannien über das Auftreten von BSE bei Rindern berichtet. Als Ursprung dieser Form der TSE wird die Gabe von Ergänzungsfuttermitteln mit hochkonzentriertem Proteingehalt tierischen Ursprungs angesehen, die mit dem Erreger der Scrapie kontaminiert waren. Die Herstellung war unter der Verwendung von Tierkadavern von Schafen und Ziegen erfolgt, die an der Traberkrankheit erkrankt oder damit infiziert waren (Wilesmith *et al.*, 1988).

Die Sachlage erklärend, weshalb sich BSE nicht früher aus infektiösem Material von an Scrapie erkrankten Tieren entwickelte, obwohl die Verfütterung von Tiermehl bereits viele Jahre zuvor gängige Praxis war, wird angenommen, dass Verfahrensänderungen bei der Verarbeitung von Tierkörpern und Schlachtnebenerzeugnissen im Vereinigten Königreich in den frühen achtziger Jahren dem Erreger die Möglichkeit lieferten, in ausreichender Menge zu überleben (Priola & Vorberg, 2004). Dies führte im Rahmen der Tiermehlherstellung und der nachfolgenden Rind-zu-Rind Passagen zu der Entstehung eines neuen TSE Stammes großer Uniformität (Bruce, 1993; Bruce *et al.*, 2002; Bruce, 2003).

Da jedoch erst im Juli 1994 EU-weit ein generelles Verfütterungsverbot von Tiermehl an Warmblüter erlassen wurde, ist es durchaus möglich, dass Schafe und Ziegen Zugang zu dem Erreger der BSE hatten und sich infizieren konnten.

1996 erhielt die Diskussion um BSE und Scrapie weiteren Vorschub. Mit der vCJD war eine Erkrankung entstanden, die im Gegensatz zu den bis dato bekannten Formen der CJD bevorzugt bei jungen Erwachsenen zu beobachten war und keine Korrelation mit Mutationen im Prionprotein aufwies. Schnell erhärtete sich der Verdacht, zwischen BSE und vCJD bestünde durch den Verzehr von infiziertem Rindfleisch ein Zusammenhang. Der Beweis dafür, dass die Erreger von BSE und vCJD identisch waren, wurde anhand ihrer Übertragungscharakteristika an ingezüchteten

Mäuselinien erbracht (Bruce *et al.*, 1997; Hill *et al.*, 1997). Sowohl Inkubationszeit als auch „lesion profile“ erwiesen sich als nahezu identisch.

Neuen Nachforschungen über die Entstehung von BSE zufolge vertreten Colchester & Colchester (2005) die Hypothese, dass der Ursprung von BSE darin zu finden ist, dass in den 60er und 70er Jahren große Mengen von Tiermehl aus dem indischen Raum nach Großbritannien importiert wurden, die neben tierischen Bestandteilen auch menschliches Material enthielten, das eventuell mit dem Erreger der CJD kontaminiert war. Grund waren religiöse Riten, bei denen menschliche Leichname in mehr oder weniger verbrannter Form in den Ganges verbracht wurden. Die Knochen wurden von Bauern zum Broterwerb gesammelt und an die Industrie verkauft, die das Knochenmehl wiederum als Düngemittel und zwecks Mineralstoffsupplementierung des Rinderbestandes nach Großbritannien exportierten. Bislang bedarf diese Theorie jedoch fundierter wissenschaftlicher Belege.

Die mittlerweile durch einen bestätigten BSE Fall bei einer auf natürlichem Weg infizierten Ziege beantwortete Fragestellung (Eloit *et al.*, 2005), ob sich kleine Wiederkäuer auf epidemiologischer Basis ebenfalls mit BSE infiziert hatten und, wenn ja, ob die AS-Polymorphismen an Position 136, 154 und 171 des ovinen Prionproteins bei BSE ebenfalls eine Rolle spielten, führte zu der Notwendigkeit, Schafe experimentell mit Gehirnhomogenat erkrankter Rinder zu infizieren und die daraus resultierenden Ergebnisse mit den Charakteristika natürlicher Scrapie Infektionen zu vergleichen (Foster *et al.*, 1993).

Allein anhand der klinischen Symptome ist aufgrund großer Übereinstimmung keine Differenzierung zwischen BSE und Scrapie bei Schafen möglich, auch wenn Pruritus bei Scrapie das Leitsymptom darstellt, während bei BSE als vorherrschendes Merkmal Ataxie in Abwesenheit von Pruritus dominiert und sich der klinische Verlauf häufig als sehr progressiv erweist (Foster *et al.*, 2001b; Houston & Gravenor, 2003). Im Gegensatz zu der genetischen Empfänglichkeit für Scrapie wird die Anfälligkeit für BSE sowohl nach *oral*er wie auch nach *intracerebraler* Injektion nur durch die AS an Position 136 und 171 bestimmt, wobei Tiere des PrP-Genotyps A₁₃₆Q₁₇₁/A₁₃₆Q₁₇₁ – unabhängig davon, ob an Codon 154 Arginin oder Histidin exprimiert wird (Foster *et al.*, 2001a) – die kürzesten Inkubationszeiten aufweisen (Hunter *et al.*, 2002), deutlich kürzere als solche mit A₁₃₆R₁₇₁/A₁₃₆Q₁₇₁ (Foster *et al.*, 2004). Schafe des für Scrapie am wenigsten empfänglichen PrP-Genotyps ARR/ARR zeigen gegenüber BSE keine absolute Resistenz. Zwar ist in experimentell oral infizierten Schafen dieses PrP-Genotyps selbst 6 Jahre *post infectionem* keine Anreicherung des BSE Pathogens (PrP^{BSE}) zu finden (Bellworthy *et al.*, 2005b). Diese Tiere können jedoch infiziert werden wie Erkrankungen nach *intracerebralen* Injektionen bestätigen (Houston *et*

al., 2003; Kao *et al.*, 2003). Eine neue Studie berichtet über den positiven Nachweis von PrP^{BSE} in der Milz eines zehn Monate alten, auf oralem Wege infizierten Schafes (Andreoletti *et al.*, 2006).

Die Gewebeverteilung des PrP^{BSE} weist bei Rindern und Schafen große Unterschiede auf. Während Rinder im klinischen Stadium der BSE infektiöses PrP^{BSE} nur in Organen des ZNS anreichern – mit Ausnahme von minimalen Mengen in peripheren Geweben, die im Zuge des Verbraucherschutzes als spezifisches Risikomaterial nach der Schlachtung entfernt werden (Wells & Wilesmith, 1995; Wells *et al.*, 1998) – ist die Verteilung von PrP^{BSE} bei Schafen, die für BSE empfängliche Genotypen tragen, nach *oral*er Infektion und im Endstadium der Erkrankung analog zu der Verteilung von PrP^{SC} nicht nur auf das zentrale Nervensystem beschränkt, wodurch eine Unterscheidung der beiden Formen der TSE ebenfalls unmöglich ist. Vielmehr stellen sich neben Gehirn und Rückenmark auch die Lymphgewebe einschließlich Tonsillen und Peyerscher Platten sowie peripheres Nervengewebe wie *Plexus myentericus* und *Ganglion mesentericum* in der Immunfärbung als positiv dar, woraus die Annahme resultiert, dass eine Neuroinvasion über den Verdauungstrakt statt findet (Foster *et al.*, 2001b; Martin *et al.*, 2005). Diese These wird durch Untersuchungen von Jeffrey *et al.* (2001), Bellworthy *et al.* (2005b) und Andreoletti *et al.* (2006) an *oral* infizierten Schafen im präklinischen Stadium der BSE bekräftigt.

Im Gegensatz zu der Anreicherung von PrP^{SC} in der Plazenta von Schafen im Falle eines empfänglichen Genotyps des Fetus kann bei mit BSE infizierten Mutterschafen selbst bei anfälligem Genotyp der Frucht weder in der Plazenta noch in fetalen Organen PrP^{BSE} festgestellt werden (Foster *et al.*, 2004). Vereinzelt können Lämmer von BSE-infizierten Mutterschafen erkranken. Bis zum derzeitigen Stand der Forschung ist jedoch nicht geklärt, ob die Infektion der Lämmer *in utero* oder *perinatal* stattfindet. Die Abwesenheit der Erkrankung bei mit den infizierten Muttertieren unverwandten Lämmern, die einen empfänglichen PrP-Genotyp aufweisen und sowohl vor als auch nach der ersten Ablampperiode in die Herde eingeführt wurden, legt nahe, dass die Infektion von der Mutter auf das Lamm weitergegeben wird und nicht horizontal in der Herde übertritt (Bellworthy *et al.*, 2005a).

Die endgültige Identifizierung des TSE Stammes BSE und dessen Abgrenzung zu den bislang bekannten Scrapie Stämmen erfolgte ebenso wie bei Scrapie in Form von langwierigen und umfangreichen Tierversuchen an Mäuselinien, bis das resultierende „lesion profile“ und die Inkubationszeit einem entsprechenden TSE Stamm zugeordnet werden konnten (Bruce *et al.*, 2002). Neue biochemische Diagnosemöglichkeiten („FLI-Test“) stützen ihre Ergebnisse auf Unterschiede im Molekulargewicht (bei PrP^{BSE} um 0,5 kDa niedriger), im Glykosilierungsmuster (bei PrP^{BSE} beträgt der Anteil der diglykosilierten Form > 50 %) und in Bindungsaffinitäten monoklonaler

Antikörper, wobei diesen Methoden der entscheidende Vorteil gemeinsam ist, keine Mäuseversuche zu benötigen und nach wesentlich kürzerer Zeit zu einem Ergebnis zu gelangen (Gretzschel *et al.*, 2005).

2.5 Zucht auf TSE Resistenz

2.5.1 Rechtliche Grundlagen

Nach dem Auftreten von BSE bei Rindern konnte nicht ausgeschlossen werden, dass durch die Verfütterung von eventuell PrP^{BSE}-haltigem Tier- bzw. Knochenmehl die Möglichkeit einer Infektion mit dem BSE-Erreger auch für kleine Wiederkäuer bestand und diese somit ebenfalls eine potentielle Gefährdung für die menschliche Gesundheit darstellen könnten. Um den Verbraucher vor den Gefahren durch TSEs zu schützen, wurden mit der Verordnung 999/2001/EG grundlegende Maßnahmen zur Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien erlassen, die seit dem 1. Juli 2001 unmittelbar anwendbares Gemeinschaftsrecht sind. Die wichtigsten inhaltlichen Punkte Schafe und Ziegen betreffend sind im Folgenden kurz dargestellt:

Jeder Mitgliedsstaat führt BSE- und Scrapie-Überwachungsprogramme durch. In diesem Rahmen müssen jährlich eine bestimmte Mindestanzahl von geschlachteten und alle verendeten oder getöteten Schafe, die über 18 Monate alt sind, mittels Schnelltests auf das Vorliegen einer Form der TSE untersucht werden. Neben allen positiv getesteten Tieren muss zusätzlich von 1 % der geschlachteten und mit Schnelltest untersuchten Tiere der PrP-Genotyp bestimmt werden.

Spezifizierte Risikomaterialien (Schädel mit Gehirn und Augen, Tonsillen und Rückenmark von Schafen und Ziegen über 12 Monate bzw. bei denen ein bleibender Schneidezahn das Zahnfleisch durchbrochen hat) und die Milz sowie das Ileum von Schafen und Ziegen jeden Alters sind nach Einfärbung mit Brilliantblau (E 133) entsprechend zu entsorgen.

Wird eine Form der TSE diagnostiziert, so richtet sich das weitere Vorgehen danach, ob es sich um Scrapie oder BSE handelt. Im Falle eines positiven Scrapie Befundes existieren gemäß den Verordnungen 260/2003/EG und 1492/2004/EG seit dem 1. Oktober 2003 verschiedene Möglichkeiten, wie die betroffene Herde sanktioniert werden kann. Die Wahl der entsprechenden Maßnahme obliegt der Entscheidung der zuständigen Behörde. Entweder kann die Tötung und unschädliche Beseitigung der gesamten Herde angeordnet werden oder die Tötung wird von dem PrP-Genotyp jedes einzelnen Tieres abhängig gemacht, wobei von einer Tötung nur dann abgesehen werden darf, wenn Zuchtböcke den PrP-Genotyp ARR/ARR tragen und weibliche

Zuchttiere mindestens einen ARR-Haplotyp und keinen VRQ-Haplotyp aufweisen. Schafe des PrP-Genotyps ARR/VRQ und unter zwei Monate alte Schafe unabhängig ihres PrP-Genotyps dürfen geschlachtet werden. Die letzte Möglichkeit ist ein Aufschub der Tötung um bis zu fünf Jahre, wenn die ARR-Haplotypfrequenz der entsprechenden Rasse oder in dem betroffenen Betrieb gering ist und wenn es zur Vermeidung von Inzucht notwendig erscheint. In den Folgejahren unterliegen die sanktionierten Betriebe einer intensivierten Überwachung durch die zuständige Behörde.

Sollte bei einem Schaf BSE diagnostiziert werden, so müssen neben allen Tieren des Haltungsbetriebes auch die Elterntiere und letzten Nachkommen eines weiblichen Zuchtschafes und, falls die Krankheitsursache epidemiologisch in einen anderen Betrieb zurückverfolgt werden kann, die Tiere dieses Betriebes ebenfalls getötet werden.

2.5.2 Klassifizierung der ovinen PrP-Genotypen

Bereits 1998 wurden von Dawson *et al.* erste Anhaltspunkte gegeben, wie mit der Determinierung der Aminosäuren an den Positionen 136, 154 und 171 des ovinen Prionproteins, der sog. „PrP-Genotypisierung“ die Inzidenz der klinischen Erkrankung kontrolliert und züchterisch beeinflusst werden könnte. Die unterschiedliche Anfälligkeit der einzelnen PrP-Haplotypen für Scrapie führte zu der Notwendigkeit, ein für alle Schafrassen geltendes System zu erstellen, um die verschiedenen PrP-Genotypen bestimmten Klassen zuzuordnen und sie der Wahrscheinlichkeit ihrer Empfänglichkeit nach zu bewerten (Dawson *et al.*, 1998). Es entstand für das Vereinigte Königreich zunächst die Klassifizierung in R (Risiko)-Klassen, die von einem sehr geringen Risiko der Klasse R 1 bis zu einem höchsten Scrapie Risiko der Klasse R 5 reichte. Die R-Klassen wurden von der NSP (National Scrapie Plan)-Klassifizierung abgelöst, die sich – wenn auch ohne Beachtung von rassespezifischen Besonderheiten hinsichtlich unterschiedlicher Resistenzlage mancher PrP-Genotypen (Dawson *et al.*, 1998; Lühken *et al.*, 2005) – nach der tatsächlichen Häufigkeit bestätigter Scrapie Fälle in Großbritannien richtet und einer ständigen wissenschaftlichen Überprüfung unterliegt (DEFRA, 2001).

Nach der Empfehlung der Projektgruppe der Deutschen Gesellschaft für Züchtungskunde (DGfZ) zur Züchtung auf TSE Resistenz bei Schafen (2003) erfolgt in Deutschland die Klassifizierung der PrP-Genotypen in so genannte G (Genotyp)-Klassen, hat jedoch keine rechtliche Grundlage. Die Einteilung ist der NSP-Klassifizierung identisch, basiert jedoch nicht auf epidemiologischen Daten (Lühken *et al.*, 2005). In Tabelle 4 sind die NSP- und G-Klassen mit den entsprechenden PrP-Genotypen dargestellt.

Tabelle 4: Einteilung der ovinen PrP-Genotypen nach NSP- bzw. G-Klassen
(<http://www.defra.com>, modifiziert)

NSP- bzw. G-Klasse	PrP-Genotyp	Empfänglichkeit für Scrapie
NSP 1 / G 1	ARR/ARR	niedrigste genetische Empfänglichkeit / höchste genetische Resistenz
NSP 2 / G 2	ARR/ARQ, ARR/AHQ, ARR/ARH	genetische Resistenz
NSP 3 / G 3	ARQ/ARQ, ARQ/AHQ, ARQ/ARH, AHQ/AHQ, AHQ/ARH, ARH/ARH	geringe genetische Resistenz
NSP 4 / G 4	ARR/VRQ	genetische Empfänglichkeit
NSP 5 / G 5	ARQ/VRQ, AHQ/VRQ, ARH/VRQ, VRQ/VRQ	höchste genetische Empfänglichkeit

Während in die Klasse G 1 nur Tiere des PrP-Genotyps ARR/ARR einzuordnen sind, befinden sich alle Schafe mit einem ARR- aber keinem VRQ-Haplotyp in der Klasse G 2. Tiere ohne ARR- und VRQ-Haplotyp besetzen die Klasse G 3. Der PrP-Genotyp ARR/VRQ stellt den alleinigen Vertreter der Klasse G 4 dar, alle übrigen VRQ tragenden Tiere sind in der Klasse G 5 zusammengefasst.

2.5.3 Grundlagen der TSE Resistenzzucht

Die Tatsache, dass Scrapie ein Problem für die Gesundheit in Schaf- und Ziegenpopulationen darstellte und dass validierte Routine-Diagnoseverfahren zur Unterscheidung zwischen BSE und Scrapie bei einem an TSE erkrankten kleinen Wiederkäuer fehlten, führte zu der Entscheidung, die unterschiedlichen genetischen Empfänglichkeiten der verschiedenen PrP-Genotypen für Scrapie bei Schafen züchterisch zu nutzen (Entscheidung 2002/1003/EG).

Mit der Entscheidung 2002/1003/EG wurden Mindestanforderungen an eine Erhebung der Prionprotein-Genotypen von Schafrassen festgelegt, um die Frequenz des PrP-Genotyps ARR/ARR zu ermitteln, der sich für Scrapie als am wenigsten empfänglich erwies und auch bei experimentellen BSE-Infektionen eine ähnliche genetische Resistenz bedingte. Zu diesem Zweck wurde in Beständen mit hohem genetischem Wert, definiert als ein Bestand reinrassiger Zuchtschafe im Sinne der Richtlinie 89/361/EWG, die Ausgangsfrequenz der einzelnen PrP-Haplotypen und PrP-Genotypen festgestellt. Von jeder Rasse waren bundesweit mindestens 50 Proben zu entnehmen, die als repräsentativ für die gesamte Rasse im jeweiligen Mitgliedstaat galten.

Das Ergebnis der repräsentativen Untersuchung von PrP-Haplotypfrequenzen in Deutschland zu der EU-Entscheidung 2002/1003/EG ist anhand von Tabelle 5 wiedergegeben.

Mit der Entscheidung 2003/100/EG wurde festgelegt, dass jeder Mitgliedsstaat bis zum 1. Januar 2004 auf Grundlage des Ergebnisses der Erhebung nach Entscheidung 2002/1003/EG ein nationales

Zuchtprogramm einführen sollte, um in jeder Schafrasse, die einheimisch ist oder eine bedeutende Population im jeweiligen Hoheitsgebiet darstellt, auf TSE Resistenz zu selektieren und somit die Prävalenz des ARR-Haplotyps innerhalb des Schafbestandes zu erhöhen und gleichzeitig die der empfänglichen Haplotypen zu minimieren, dabei jedoch die PrP-Haplotypfrequenzen und die Seltenheit der Rasse zu berücksichtigen und auf die Vermeidung von Inzucht und genetischer Drift Wert zu legen. Als wissenschaftliche Grundlage für diese Entscheidung diente das Gutachten des wissenschaftlichen Lenkungsausschusses vom 4. / 5. April 2002 über „Die sichere Gewinnung von Material kleiner Wiederkäuer“, worin Leitlinien für die Eckpunkte eines Programms zur Züchtung TSE resistenter Schafe aufgestellt wurden.

Tabelle 5: PrP-Haplotypfrequenzen der Schafrassen in Deutschland in Prozent (%) als Ergebnis der repräsentativen Untersuchungen zur Entscheidung 2002/1003/EG zum 21.07.2003 (Brandt, 2005) und Einteilung der Schafrassen gemäß ihrer ARR-Frequenz nach Entscheidung 2003/100/EG

ARR-Haplotyp-frequenz	Schafrasse	n	ARR	ARQ	AHQ	ARH	VRQ
≥ 25 %	Berrichon du Cher	23	84,8	4,3	4,3	0,0	6,5
	Schwarzköpfiges Fleischschaf	50	78,0	22,0	0,0	0,0	0,0
	Weißköpfiges Fleischschaf	54	73,1	26,9	0,0	0,0	0,0
	Rhönschaf	51	67,6	21,6	2,0	7,8	1,0
	Ile de France	50	66,0	24,0	0,0	0,0	10,0
	Nolana	53	61,3	16,0	1,9	0,0	20,8
	Coburger Fuchsschaf	51	60,8	38,2	0,0	0,0	1,0
	Suffolk	73	58,9	39,0	0,0	0,7	1,4
	Leineschaf	50	53,0	39,0	5,0	3,0	0,0
	Blauköpfiges Fleischschaf	50	52,0	32,0	0,0	0,0	16,0
	Dorper	50	49,0	50,0	0,0	0,0	1,0
	Merinofleischschaf	51	45,1	50,0	4,9	0,0	0,0
	Weißer Gehörnte Heidschnucke	50	39,0	61,0	0,0	0,0	0,0
	Texel	93	36,6	41,4	1,6	9,1	11,3
	Skudde	64	35,2	58,6	6,3	0,0	0,0
	Alpines Steinschaf	50	33,0	39,0	5,0	13,0	10,0
	Merinolangwollschaf	51	29,4	62,7	2,0	2,9	2,9
	Waldschaf	50	29,0	68,0	0,0	0,0	3,0
	Rauwolliges Pommersches Landschaf	53	26,4	48,1	24,5	0,0	0,9
10 % < 25 %	Shropshire	60	24,2	51,7	24,2	0,0	0,0
	Braunes Bergschaf	53	21,7	73,6	3,8	0,0	0,9
	Weißer Hornlose Heidschnucke	56	20,5	76,8	2,7	0,0	0,0
	Braunes Ostfriesisches Milchschaft	59	18,6	47,5	33,9	0,0	0,0
	Weißes Bergschaf	50	16,0	58,0	18,0	8,0	0,0
	Graue Gehörnte Heidschnucke	79	15,2	72,2	12,7	0,0	0,0
	Merinolandschaf	57	14,0	77,2	8,8	0,0	0,0
	Romanovschaf	50	12,0	82,0	0,0	0,0	6,0
	Kärntner Brillenschaf	55	11,8	21,8	20,0	37,3	9,1
	Weißes Ostfriesisches Milchschaft	83	10,8	54,8	33,7	0,0	0,6
< 10 %	Bentheimer Landschaf	75	6,2	53,4	11,6	11,0	17,8
	Kamerunschaf	50	0,0	95,0	5,0	0,0	0,0

Vergleichend zu Tabelle 5 sind aus Tabelle 6 die aktuellen PrP-Haplotypfrequenzen aller verfügbaren PrP-genotypisierten Schafe aus den Landesschafzuchtverbänden Baden-Württemberg, Bayern, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein, Westfalen und Weser Ems ersichtlich (Distl & Hamann, 2005).

Bei Vergleich der Prozentangaben des ARR-Haplotyps aus Tabelle 5 und Tabelle 6 zeigt sich, dass bei allen Rassen mit Ausnahme der Berrichon du Cher, Schwarzköpfigen Fleischschafe, Rhönschafe, Coburger Fuchsschafe, Skudden und Romanovschafe die ARR-Haplotypfrequenz anstieg. In 22 Rassen beträgt die ARR-Haplotypfrequenz aktuell mehr als 50 %, in sieben Rassen liegt sie unterhalb 10 % (Tabelle 6).

Die Frequenzen des VRQ-Haplotyps entwickelten sich rückläufig, bei den Rassen Schwarzköpfiges und Weißköpfiges Fleischschaf, Rhönschaf, Leineschaf, Merinofleischschaf, Dorper, Waldschaf, Braunes und Weißes Bergschaf und Romanovschaf konnte hingegen ein Anstieg der VRQ-Haplotypfrequenz beobachtet werden (Tabelle 5 und Tabelle 6). VRQ-Haplotypfrequenzen oberhalb von 10 % werden aktuell bei den Rassen Wiltshire Horn (12,8 %) und Blauköpfiges Fleischschaf festgestellt (11,5 %).

Tabelle 6: Tierzahl und PrP-Haplotypfrequenzen (%) aller PrP-genotypisierten Schafe aus den Landesschafzuchtverbänden Baden-Württemberg, Bayern, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein, Westfalen und Weser Ems (Distl & Hamann, 2005)

Rasse	Tierzahl	ARR	ARQ	AHQ	ARH	VRQ
Weißes Alpenschaf	96	92,2	6,3	0,0	0,0	1,6
Ryeland	8	87,5	12,5	0,0	0,0	0,0
Kerry-Hill	57	85,1	14,9	0,0	0,0	0,0
Weißköpfiges Fleischschaf	1639	77,9	19,2	1,9	0,3	0,6
Ile de France	473	77,9	15,1	0,2	0,0	6,8
Schwarzköpfiges Fleischschaf	9843	77,1	21,9	0,2	0,1	0,7
Jakobschaf	215	75,8	18,6	5,6	0,0	0,0
Berrichon du Cher	117	75,6	14,1	6,8	0,9	2,6
Wiltshire-Horn	125	75,2	12,0	0,0	0,0	12,8
Blauköpfiges Fleischschaf	624	70,7	16,6	0,5	0,7	11,5
Suffolk	7023	69,4	27,6	0,5	1,4	1,1
Swifter Schaf	3	66,7	0,0	33,3	0,0	0,0
Noolana Kreuzungsprogramm	301	57,6	28,2	3,8	0,5	9,8
Texel	9130	57,2	25,8	1,6	7,7	7,6
Rhönischaf	1403	56,7	30,5	2,0	7,2	3,6
Charollais	68	55,9	39,7	0,0	0,0	4,4
Wallachenschaf	10	55,0	20,0	25,0	0,0	0,0
Zwartbles Schaf	33	54,5	25,8	4,5	15,2	0,0
Leineschaf	816	54,3	36,8	3,9	4,4	0,7
Coburger Fuchsschaf	2046	53,8	43,6	0,7	1,7	0,2
Dorper	821	52,0	42,4	0,9	0,3	4,4
Merinofleischschaf	3827	51,5	36,7	11,2	0,1	0,4
Merinolangwollschaf	2164	45,4	48,9	4,7	0,5	0,5
Weißes Gehörnte Heidschnucke	184	43,2	54,3	2,4	0,0	0,0
Alpines Steinschaf	67	41,8	35,8	6,0	12,7	3,7
Ouessantschaf	145	39,0	53,8	6,9	0,3	0,0
Lacaune	18	36,1	58,3	5,6	0,0	0,0
Schwarzes Ostfriesisches Milchschaft	478	34,5	46,0	19,4	0,1	0,0
Weißes Hornlose Heidschnucke	609	31,4	65,0	0,6	3,0	0,0
Hampshire Down	8	31,3	62,5	6,3	0,0	0,0
Graue Gehörnte Heidschnucke	1511	31,2	56,9	11,8	0,0	0,0
Waldschaf	512	31,2	65,0	0,5	0,1	3,2
Rauwolliges Pommersches Landschaf	1512	29,2	46,1	24,0	0,5	0,2
Skudde	1114	28,6	58,4	12,9	0,0	0,0
Merinolandschaf	15781	27,1	65,2	7,5	0,2	0,0
Shropshire	626	26,5	45,0	28,3	0,2	0,0
Scottish Blackface	92	23,4	62,5	7,6	0,0	6,5
Braunes Bergschaf	1306	22,4	68,6	5,8	0,5	2,6
Kärntner Brillenschaf	372	20,3	33,5	16,4	22,8	7,0
Weißes Ostfriesisches Milchschaft	3954	19,3	53,5	27,0	0,0	0,2
Ungarisches Zackelschaf	8	18,8	75,0	6,3	0,0	0,0
Weißes Bergschaf	1033	18,2	66,1	12,3	2,9	0,5
Geschecktes Bergschaf	45	17,8	73,3	8,9	0,0	0,0
Bentheimer Landschaf	1570	14,6	58,0	8,3	10,1	9,0
Walliser Schwarznasenschaf	123	13,0	75,2	10,6	1,2	0,0
Schwarzes Bergschaf	84	10,7	77,4	6,0	3,0	3,0
Romanovschaf	51	9,8	83,3	0,0	0,0	6,9
Krainer Steinschafe	132	9,5	50,4	1,9	36,4	1,9
Gotlandschaf	63	8,7	85,7	0,0	1,6	4,0
Tiroler Steinschaf	78	3,8	46,8	0,0	41,0	8,3
Kamerunschaf	170	2,1	93,5	4,4	0,0	0,0
Gotländisches Pelzschaf	158	0,3	94,3	0,0	0,0	5,4
Soay	7	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0

2.5.3.1 Länderspezifische Umsetzung einer TSE Resistenzzucht innerhalb der EU

2.5.3.1.1 Zucht auf Scrapie Resistenz in Deutschland

Am 17. Oktober 2005 wurde vom Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft die Verordnung zur Festlegung der Mindestanforderungen an die Züchtung auf Resistenz gegen transmissible spongiforme Enzephalopathien bei Schafen verabschiedet und im Bundesgesetzblatt 2005 Teil I Nr. 66 auf den Seiten 3028-3030 veröffentlicht, genannt „TSE Resistenzzuchtverordnung“.

Das Zuchtprogramm betrifft in erster Linie Bestände mit hohem genetischem Wert, d. h. in dem alle Schafe Zuchttiere im Sinne des Tierzuchtgesetzes sind und einer der in Tabelle 7 aufgeführten 29 Rassen angehören. Als Voraussetzungen gelten eine sichere und unverwechselbare Identität der teilnehmenden Bestände und Tiere, für die eine Untersuchung ihres PrP-Genotyps durchgeführt wird.

Jeder Schafbock, der oder dessen Sperma zur Zucht vorgesehen ist, muss PrP-genotypisiert sein. Für den Fall, dass er Träger eines VRQ-Haplotyps ist, darf er nicht zur Zucht eingesetzt werden und der Halter muss sicherstellen, dass er innerhalb von sechs Monaten nach der PrP-Genotypisierung geschlachtet oder kastriert wird, unkastriert darf er den Betrieb nur direkt zur Schlachtung verlassen.

Weibliche Tiere – sofern ihr PrP-Genotyp bestimmt wird – dürfen, falls sie einen VRQ-Haplotyp tragen, den Betrieb ebenfalls nur zum Schlachten verlassen.

Die Regelung des Zuchtausschlusses der männlichen VRQ Träger und des Verbotes des Betriebswechsels für weibliche VRQ Träger gilt jedoch nicht für die in Tabelle 7 markierten Rassen.

Die Bestände werden als TSE resistent anerkannt, sofern sie als Bestände der Stufe I nur aus Tieren des PrP-Genotyps ARR/ARR bestehen, in Beständen der Stufe II stammt die Nachkommenschaft ausschließlich von ARR/ARR-Böcken ab. Zur Überprüfung des Resistenzstatus erfolgt eine stichprobenartige PrP-Genotypisierung der Nachkommenschaft oder eine stichprobenartige Untersuchung der Schlachtschafe mittels Schnelltest auf das Vorliegen von PrP^{SC} nach Verordnung 999/2001/EG.

Tabelle 7: Schafrassen, die in der „TSE Resistenzzuchtverordnung“ (Bundesgesetzblatt 2005 Teil I Nr. 66, Seiten 3028-3030) aufgeführt sind und für die Ausnahmeregelungen gelten

Rassen, für die die „TSE Resistenz- zuchtverordnung“ Gültigkeit besitzt		Rassen, die vom Zuchtausschluss der männlichen VRQ Träger und dem Verbot des Betriebswechsels für weibliche VRQ Träger ausgenommen sind
1.	Alpines Steinschaf	X
2.	Bentheimer Landschaf	X
3.	Braunes Bergschaf	X
4.	Weißes Bergschaf	X
5.	Blauköpfiges Fleischschaf	
6.	Coburger Fuchsschaf	
7.	Dorper	
8.	Graue Gehörnte Heidschnucke	
9.	Ile de France	
10.	Kärntner Brillenschaf	X
11.	Leineschaf	
12.	Leineschaf ursprünglicher Typ	X
13.	Merinofleischschaf	
14.	Merinolandschaf	
15.	Merinolangwollschaf	
16.	Nolana	
17.	Ostfriesisches Milchschaaf (schwarz)	X
18.	Ostfriesisches Milchschaaf (weiß)	X
19.	Rhönschaf	
20.	Rauwolliges Pommersches Landschaf	
21.	Schwarzköpfiges Fleischschaf	
22.	Skudde	
23.	Shropshire	
24.	Suffolk	
25.	Texel	
26.	Waldschaf	X
27.	Weißer Gehörnte Heidschnucke	X
28.	Weißer Hornlose Heidschnucke	X
29.	Weißköpfiges Fleischschaf	

2.5.3.1.2 Zucht auf Scrapie Resistenz in den Niederlanden, in Großbritannien und in Frankreich

Anhand von Tabelle 8 sind die länderspezifischen Zuchtprogramme auf Scrapie Resistenz in den Niederlanden, Großbritannien und Frankreich vergleichend dargestellt.

Tabelle 8: Vergleichende Darstellung der Scrapie Resistenzzuchtprogramme in den Niederlanden, in Großbritannien und in Frankreich

	Niederlande	Großbritannien	Frankreich
Quelle	EU-Report, 2004	DEFRA, 2001	Journal Official du 14 septembre 2004, p. 16086 Journal Official du 18 avril 2003, p. 6928
Start des Zuchtprogrammes	1998, in 2002 Übergang zu „beschleunigtem Zuchtprogramm“	2001	2001
Ziel	Eradikation von Scrapie und BSE		
Grundlage	Identifizierung und Registrierung der Tiere und teilnehmenden Betriebe		
teilnehmende Betriebe	Herdbuch- und Gebrauchszuchtbetriebe	Herdbuchbetriebe	Herdbuchbetriebe
PrP-Genotypisierung	Pflicht für Böcke und männliche Nachzucht in Herdbuchbetrieben, freiwillig für weibliche Tiere (in Rassen mit Inzuchtrisiko Pflicht); als Stichprobe in vollständig resistenten Betrieben (alle Tiere ARR/ARR)	Pflicht für Böcke und männliche Nachzucht in Herdbuchbetrieben, freiwillig für weibliche Tiere; Zertifizierung aller Böcke ohne VRQ-Haplotyp; „ram register“: elektronische Veröffentlichung aller zertifizierten Böcke unter Angabe von Rasse, Genotyp und Standort	Pflicht für alle Tiere in Herdbuchbetrieben; Einteilung der Betriebe in Kategorien: I = alle Tiere ARR/ARR II = Nachzucht von ARR/ARR-Böcken III = Nachzucht von ARR/XXX-Böcken (XXX ≠ VRQ)
Reglementierung	Schlachtung empfänglicher Böcke; „ram regulation“: verpflichtender Einsatz von ARR/ARR-Böcken in Herdbuch- und Gebrauchszuchtbetrieben ab April 2004	Schlachtung / Kastration von Böcken mit VRQ-Haplotyp (Ausnahmen: seltene Rasse und niedrige ARR-Haplotypfrequenz); verpflichtender Einsatz von zertifizierten Böcken in Herdbuchbetrieben	Verkaufsverbot und Schlachtung von VRQ-Trägern sowie von Böcken des PrP-Genotyps ARQ/ARQ (Ausnahmen: Rassen Bleu du Maine, Cotentin und Roussin)
staatliche Subventionierung	PrP-Genotypisierung für Böcke und männliche Nachzucht kostenlos; keine Kostenübernahme für Genotypisierung weiblicher Tiere (Ausnahme: Entfernung aller nicht homozygot ARR tragenden Tiere und somit Erreichung des Status eines vollständig resistenten Betriebes)	PrP-Genotypisierung für Böcke und männliche Nachzucht kostenlos	staatlicher Zuschuss von 20 € pro PrP-Genotypisierung

2.5.4 Problematik der TSE Resistenzzucht

Der Erfolg einer Selektion auf den das geringste Scrapie Risiko vermittelnden PrP-Genotyp ARR/ARR hängt von drei entscheidenden Faktoren ab, die in gegenseitiger Abhängigkeit zueinander stehen und ein rassespezifisches Vorgehen bedingen: zum einen von der Populationsgröße, zum anderen von der Ausgangsfrequenz des ARR-Haplotyps in der entsprechenden Population und letztlich von möglichen korrelierten Selektionserfolgen (Brandt, 2003).

2.5.4.1 Vorgehensweise bei der Zucht auf TSE Resistenz

Im Falle einer großen Population und einer mittleren bis hohen Ausgangsfrequenz des ARR-Haplotyps kann die Voraussetzung einer Fixierung des züchterisch erwünschten Haplotyps als günstig betrachtet werden. Selbst wenn nur auf Seiten der männlichen Zuchttiere Böcke des PrP-Genotyps ARR/ARR selektiert werden, können nach fünf Generationen in der Population mehr als 98 % homozygot ARR tragende Tiere erwartet werden (Erhardt *et al.*, 2002b). Um unnötige Inzucht zu vermeiden, ist der Verwandtschaftsgrad der eingesetzten Böcke zu beachten (Brandt, 2003).

Bei Rassen mit ungünstigen Voraussetzungen – sei es, dass die Populationsgröße gering oder der ARR-Haplotyp nur in niedrigem Prozentsatz vorhanden ist – besteht für den Fall des ausschließlichen Einsatzes von ARR/ARR Böcken die Gefahr, dass ein genetischer Flaschenhals erzeugt und dadurch eine Inzuchtsteigerung bewirkt wird, die in einer unwiederbringlichen Reduktion der genetischen Variabilität endet. So ist es anfangs besser, neben dem Zuchteinsatz von ARR heterozygoten Böcken auch auf Seite der weiblichen Tiere zu selektieren. Bei sehr kleinen Populationen und sehr geringem ARR-Haplotypvorkommen kann es anfangs nötig sein, Böcke ohne ARR-Haplotyp mit ARR tragenden Muttertieren anzupaaren, um zu Beginn der Resistenzzucht die ARR-Frequenz zu steigern und gezielt den ARR-Haplotyp in leistungsstarken Bocklinien zu festigen, wodurch letztlich eine breitere Selektionsbasis von ARR tragenden Böcken zur Verfügung steht. Erst ab einem Vorkommen des Genotyps ARR/ARR bei über 40 % der Tiere sollte mit dem ausschließlichen Einsatz von ARR/ARR Böcken begonnen werden. Letztlich kann eine über 98%ige Frequenz an ARR/ARR Tieren in der Population nach ca. zehn Generationen erreicht werden (Erhardt *et al.*, 2002b; Brandt, 2003; Drögemüller *et al.*, 2004).

Ähnliche Zuchtvorschlge mit dem Ziel der Scrapie Resistenz geben Windig *et al.* (2004) für seltene Schafrassen in den Niederlanden. Je nach Populationsgröße und ursprünglicher ARR-Haplotypfrequenz können drei verschiedene Zuchtstrategien angewendet werden. Zunächst sollte gemäß Angaben der Autoren bei einer geringen Frequenz des ARR-Haplotyps eine milde

Selektionsstrategie verfolgt werden, wobei homozygot und heterozygot ARR tragende Böcke gleichermaßen eingesetzt werden. Überschreitet die ARR-Haplotypfrequenz einen bestimmten Wert, der von der jeweiligen Populationsgröße abhängig ist (beispielsweise 33 % bei einer Populationsgröße von 750 bzw. 10 % bei einer Populationsgröße von 3750 weiblichen Schafen), so kann zu einer moderaten Selektion übergegangen werden. Dabei werden hauptsächlich ARR/ARR Böcke eingesetzt, falls nötig werden sie durch ARR heterozygote Böcke ergänzt. Gelangt die ARR-Haplotypfrequenz bei 70 % bzw. 33 % für die entsprechende Populationsgröße an, kann die Zucht durch eine strenge Selektionsform mit dem ausschließlichen Einsatz reinerbig ARR tragender Böcke fortgesetzt werden.

2.5.4.2 Korrelierte Selektionseffekte in verschiedenen Rassegruppen

Obwohl der einzige bekannte Effekt der verschiedenen PrP-Genotypen eine unterschiedliche Scrapie Anfälligkeit zu sein scheint und sowohl die Frequenz der empfänglichen Haplotypen als auch die Inzidenz von Scrapie als gering eingeschätzt wird, ist die Erkrankung noch immer weit verbreitet (Prokopová *et al.*, 2002). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass mit dem empfänglichen Haplotyp Selektionsvorteile und von den Züchtern bevorzugte Leistungen vererbt werden (Woolhouse *et al.*, 1999).

Im Hinblick auf die forcierte Zucht von Tieren des PrP-Genotyps ARR/ARR stellt sich die Frage, ob mit diesem als Scrapie resistent geltenden PrP-Genotyp speziell oder dem ARR-Haplotyp an sich korrelierte Selektionserfolge verbunden sind, die aufgrund von pleiotropen Effekten des *PRNP*, Assoziation des *PRNP* zu quantitative trait loci (QTL) oder genetischer Kopplung zwischen dem *PRNP* und anderen Genloci zustande kommen (Drögemüller *et al.*, 2001; Brandsma *et al.*, 2004) und züchterisch wichtige Leistungen wie Produktions- und Reproduktionsmerkmale sowie Parameter der allgemeinen Fitness und anderer Gesundheitskriterien beeinflussen (Dawson *et al.*, 1998; Erhardt *et al.*, 2002a).

Bislang ist keine Kopplung zwischen einem PrP-Haplotyp und einem QTL für ein Leistungsmerkmal auf dem ovinen Chromosom 13 bekannt (de Vries *et al.*, 2005). Insgesamt wird dieses Chromosom bei der Suche nach QTL nicht zu den Kandidatenregionen gezählt (Gernand *et al.*, 2005).

Die Beantwortung der Fragestellung, ob korrelierte Selektionseffekte bei einer Zucht auf Scrapie Resistenz auftreten, war in den vergangenen Jahren das Ziel bereits mehrerer wissenschaftlicher Studien. Im Folgenden sind die daraus abgeleiteten Ergebnisse für die Schafzucht getrennt nach Hauptnutzungsrichtungen und Rasse dargestellt.

2.5.4.2.1 Merino- und Fleischschafassen

Brandt *et al.* (2004) unternahmen Studien an Merinolandschafen, wobei der Zusammenhang zwischen der PrP-Genotypklasse (determiniert durch die Anzahl der ARR-Haplotypen) und Merkmalen der Fruchtbarkeit sowie der frühen Gewichtsentwicklung von Lämmern untersucht wurde. Dabei wurden in der Analyse weibliche Herdbuchtiere mit einem ARR-Haplotyp (ARR/XXX) Herdenmitgliedern ohne ARR-Haplotyp (XXX/XXX) bezüglich der Anzahl geborener und verendeter Lämmer pro Lammung gegenübergestellt. Des Weiteren wurden das Geburts- und 10-Wochengewicht sowie die durchschnittlichen täglichen Zunahmen von Lämmern unter Berücksichtigung ihres eigenen PrP-Genotyps analysiert. Als Resultat zeigten Mutterschafe mit dem ARR-Haplotyp geringfügig, aber nicht signifikant bessere Leistungen als Tiere ohne den züchterisch erwünschten Haplotyp, Lämmer ohne ARR-Haplotyp erzielten tendenziell bessere Ergebnisse als ARR Träger (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Rangierung der PrP-Genotypklassen¹⁾ (PrP) für Fruchtbarkeitsmerkmale sowie Parameter der frühen Gewichtsentwicklung bei Lämmern in der Rasse Merinolandschaf (Brandt *et al.*, 2004)

PrP	Lämmer geboren	Lämmer verendet	Geburtsgewicht (kg)	10-Wochen- Gewicht (kg)	tgl. Zunahme (g)
1	ARR/XXX	ARR/XXX	XXX/XXX	XXX/XXX	XXX/XXX
2	XXX/XXX	XXX/XXX	ARR/XXX	ARR/XXX	ARR/XXX

¹⁾ XXX = PrP-Haplotypen ARQ, AHQ, ARH und VRQ

Die Korrelation zwischen PrP-Genotypklasse (ARR/XXX im Vergleich zu XXX/XXX) und Merkmalen der Mastleistung sowie Schlachtkörperqualität wurde an Merinolandschaf Bocklämmern aus anerkannten bayerischen Herdbuchzuchtbetrieben evaluiert (Buitkamp *et al.*, 2005). Als vorläufiges Ergebnis zeigten Lämmer mit ARR-Haplotyp eine signifikant niedrigere Keulenbreite.

An Herdbuchtieren beiderlei Geschlechtes der Rassen Suffolk, Texel, Schwarz- und Weißköpfiges Fleischschaf aus Schleswig-Holstein wurden die Assoziationen zwischen PrP-Genotyp (ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g.) und den Bonitierungen für Wolle, Exterieur und Bemuskelung, der durchschnittlichen täglichen Zunahme in Gramm und der ultrasonographisch gemessenen Rückenmuskeldicke in mm (RMD) sowie Rückenfettdicke in mm (RFD) untersucht (de Vries *et al.*, 2003a).

Signifikante Unterschiede konnten innerhalb der Bonitierungsmerkmale lediglich zwischen den PrP-genotypisierten und nicht PrP-genotypisierten Tieren festgestellt werden, wobei Tiere unbekannten PrP-Genotyps signifikant schlechtere Leistungen erzielten. Als Grund wurde eine

Vorselektion von Seiten der Züchter angegeben, die nur für Tiere mit guten Leistungen eine PrP-Genotypisierung durchführen lassen. Schwarzköpfige Fleischschafe ohne ARR-Haplotyp zeigten signifikant bessere tägliche Zunahmen als Tiere mit einem ARR-Haplotyp und auch eine signifikant größere Rückenmuskeldicke gegenüber Tieren mit einem oder zwei züchterisch erwünschten Haplotypen. Nach Angaben der Autoren belief sich die Anzahl der Schwarzköpfigen Fleischschafe ohne ARR-Haplotyp nur auf sechs Tiere, was bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen ist.

Bei Studien von de Vries *et al.* (2004d) an weiblichen Herdbuchschafen der Rassen Suffolk, Texel und Schwarzköpfiges Fleischschaf hinsichtlich des Einflusses der PrP-Genotypklasse (ARR/ARR, ARR/XXX und XXX/XXX) auf die Fruchtbarkeitsmerkmale frühes und spätes Erstlammalter (ELA 1 bzw. ELA 2), erste und zweite Zwischenlammzeit (ZLZ 1 bzw. ZLZ 2) und Anzahl der in allen Lammungen insgesamt geborenen Lämmer konnte festgestellt werden, dass signifikante Unterschiede lediglich für das Merkmal des frühen Erstlammalters bei Texelschafen (ELA 1 von ARR/XXX gegenüber XXX/XXX signifikant früher) und für die zweite Zwischenlammzeit bei Schwarzköpfigen Fleischschafen (ZLZ 2 von ARR/ARR gegenüber ARR/XXX signifikant kürzer) bestanden.

Den Effekt der AS Arginin (R) und Glutamin (Q) an Position 171 des ovinen PrP auf verschiedene Merkmale der Mast- und Schlachtleistung bei der Rasse Suffolk zu untersuchen war Ziel der Studien von Prokopová *et al.* (2002). Ohne zu einem signifikanten Ergebnis zu gelangen zeigten Tiere des Genotyps R₁₇₁/R₁₇₁ die geringsten geschätzten Zuchtwerte für Rückenfettdicke, Rückenmuskeldicke und Magerfleischanteil und lagen bezüglich des Gewichtes im Alter von 150 Tagen zwischen den anderen beiden PrP-Genotypklassen.

Angaben von Palhière *et al.* zufolge (2002) konnte keine Assoziation zwischen der ARR-Haplotypfrequenz von Fleischschafrassen und Fruchtbarkeitsparametern sowie der durchschnittlichen täglichen Zunahme der Lämmer festgestellt werden.

Bei Ripollesa Schafen in Spanien wurden die Fruchtbarkeitsmerkmale Konzeptionsrate und Anzahl der geborenen Lämmer sowie Gewichtsmerkmale der Lämmer (Geburtsgewicht und 90 Tage-Gewicht) auf Assoziationen zu den PrP-Haplotypen ARR, ARQ und ARH untersucht (Casellas *et al.*, 2005). Die Anzahl an geborenen Lämmern war für den PrP-Haplotyp ARH signifikant höher als für den PrP-Haplotyp ARQ.

In den USA wurde an den Schafrassen Suffolk, Hampshire, Rambouillet, Columbia und Targhee der Einfluss von Arginin an Position 171 des Mutterschafes auf die Merkmale Zahl der geborenen Lämmer, Wurfgewicht und individuelles Geburtsgewicht, totales und individuelles Absetzgewicht je Lammung untersucht, daneben ebenfalls die Beeinflussung von individuellem Lammgewicht und Absetzgewicht durch das Vorkommen von R₁₇₁ bei Lämmern dieser Rassen studiert (Alexander *et*

al., 2005). Signifikante Differenzen wurden nur bei Muttertieren der Rasse Suffolk festgestellt. Schafe ohne R₁₇₁ wiesen eine höhere Zahl an geborenen Lämmern auf als heterozygot R₁₇₁ tragende Tiere. Folglich war das totale Absetzgewicht bei Schafen ohne R₁₇₁ signifikant größer, das individuelle Geburts- und Absetzgewicht jedoch signifikant geringer als bei Schafen, die an Position 171 heterozygot Arginin exprimierten.

Brandsma *et al.* (2004) beschäftigten sich mit der Beeinflussung des Zuchtwertes für Wurfgröße und 135-Tage-Gewicht durch die PrP-Genotypklasse (ARR/ARR, ARR/XXX und XXX/XXX) der Zuchtböcke bei Texel. Tiere mit ARR-Haplotyp zeigten signifikant höhere Zuchtwerte für die Wurfgröße als Böcke ohne ARR-Haplotyp, während hinsichtlich des Zuchtwertes für das 135-Tage-Gewicht Böcke ohne den Resistenz vermittelnden Haplotyp signifikant bessere Werte erzielten als Böcke des PrP-Genotyps ARR/ARR. Die signifikanten Effekte waren jedoch aufgrund der hohen Stichprobenzahl so gering, dass sie keine biologischen Auswirkungen mit sich brachten.

Eine weitere Studie an Texelschafen beschäftigte sich mit der Auswirkung des PrP-Genotyps auf die Anzahl der geborenen Lämmer, Gewichts- und Wachstumsmerkmale sowie auf Körpermaße (Brandsma *et al.*, 2005). Tiere des PrP-Genotyps ARR/ARR hatten eine signifikant größere Brusttiefe, während Tiere des PrP-Genotyps ARQ/VRQ gegenüber reinerbig ARQ tragenden Tieren ein signifikant höheres Gewicht im Alter von zehn Tagen und ein signifikant besseres Wachstum aufwiesen.

Die Rangierung der PrP-Genotypklassen ist für jede Rasse getrennt nach untersuchtem Leistungsmerkmalskomplex in Tabelle 10, Tabelle 11 und Tabelle 12 wiedergegeben.

Tabelle 10: Rangierung der PrP-Genotypklassen¹⁾ (PrP) für Bonitierungsmerkmale in den Rassen Texel (TX), Suffolk (SU), Schwarzköpfiges Fleischschaf (SKF) und Weißköpfiges Fleischschaf (WKF) (de Vries *et al.*, 2003a); signifikante Effekte werden nur angegeben, sofern sie zwischen den PrP-Genotypklassen mit bekanntem PrP-Genotyp auftreten

Rasse	PrP	Wolle (Punkte)	Exterieur (Punkte)	Bemuskelung (Punkte)
TX	1	ARR/XXX	ARR/XXX	ARR/XXX
	2	XXX/XXX	XXX/XXX	XXX/XXX
	3	ARR/ARR	ARR/ARR	ARR/ARR
	4	n. g.	n. g.	n. g.
SU	1	ARR/ARR	ARR/XXX ²⁾	XXX/XXX
	2	ARR/XXX	ARR/ARR ²⁾	ARR/XXX
	3	XXX/XXX	XXX/XXX	ARR/ARR
	4	n. g.	n. g.	n. g.
SKF	1	ARR/XXX	ARR/ARR	XXX/XXX
	2	n. g.	ARR/XXX	ARR/XXX
	3	ARR/ARR	n. g.	ARR/ARR
	4	XXX/XXX	XXX/XXX	n. g.
WKF	1	ARR/ARR	ARR/ARR	ARR/XXX
	2	ARR/XXX	ARR/XXX	ARR/ARR
	3	XXX/XXX	n. g.	n. g.
	4	n. g.	XXX/XXX	XXX/XXX

¹⁾ XXX = PrP-Haplotypen ARQ, AHQ, ARH und VRQ

n. g. = nicht PrP-genotypisiert

²⁾ ARR/XXX gegenüber ARR/ARR signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

Tabelle 11: Rangierung der PrP-Genotypklassen¹⁾ (PrP) für Merkmale der Mastleistung und Schlachtkörperqualität in den Rassen Texel (TX), Suffolk (SU), Schwarzköpfiges Fleischschaf (SKF) und Weißköpfiges Fleischschaf (WKF); signifikante Effekte werden nur angegeben, sofern sie zwischen den PrP-Genotypklassen mit bekanntem PrP-Genotyp auftreten

Merkmal					Zuchtwert				
		tgl. Zunahme (g)	RMD (mm)	RFD (mm)	Gewicht (135 T., kg)	RMD (mm)	RFD (mm)	Gewicht (150 T., kg)	Mager- fleisch- index
Rasse	PrP	de Vries <i>et al.</i> , 2003a			Brandsma <i>et al.</i> , 2004	Prokopová <i>et al.</i> (2002)			
TX	1	XXX/XXX	ARR/ARR	XXX/XXX	XXX/XXX ⁴⁾ ARR/XXX ARR/ARR ⁴⁾				
	2	ARR/XXX	ARR/XXX	n. g..					
	3	ARR/ARR	XXX/XXX	ARR/XXX					
	4	n. g.	n. g.	ARR/ARR					
SU	1	ARR/XXX	ARR/ARR	ARR/ARR		Q/Q	R/R	R/Q	R/Q
	2	ARR/ARR	XXX/XXX	ARR/XXX		R/Q	R/Q	R/R	Q/Q
	3	XXX/XXX	ARR/XXX	n. g.		R/R	Q/Q	Q/Q	R/R
	4	n. g.	n. g.	XXX/XXX					
SKF	1	XXX/XXX ²⁾	XXX/XXX ³⁾	ARR/XXX					
	2	ARR/ARR	ARR/ARR	n. g.					
	3	n. g.	n. g.	XXX/XXX					
	4	ARR/XXX ²⁾	ARR/XXX ³⁾	ARR/ARR					
WKF	1	XXX/XXX	XXX/XXX	XXX/XXX					
	2	ARR/ARR	ARR/ARR	n. g.					
	3	ARR/XXX	ARR/XXX	ARR/ARR					
	4	n. g.	n. g.	ARR/XXX					

¹⁾ XXX = PrP-Haplotypen ARQ, AHQ, ARH und VRQ

n. g. = nicht PrP-genotypisiert

Q/Q = an Position 171 homozygot für Glutamin

R/Q = an Position 171 heterozygot für Arginin und Glutamin

R/R = an Position 171 homozygot für Arginin

²⁾ XXX/XXX gegenüber ARR/XXX signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

³⁾ XXX/XXX gegenüber ARR/XXX signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %

⁴⁾ XXX/XXX gegenüber ARR/ARR signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

Tabelle 12: Rangierung der PrP-Genotypklassen¹⁾ (PrP) für Fruchtbarkeitsmerkmale in den Rassen Texel (TX), Suffolk (SU), Schwarzköpfiges Fleischschaf (SKF) und Weißköpfiges Fleischschaf (WKF); signifikante Effekte werden nur angegeben, sofern sie zwischen den PrP-Genotypklassen mit bekanntem PrP-Genotyp auftreten

		Merkmal					Zuchtwert
		ELA 1 (Tage)	ELA 2 (Tage)	ZLZ 1 (Tage)	ZLZ 2 (Tage)	Lämmer geboren	Lämmer geboren
de Vries <i>et al.</i> , 2004d							Brandsma <i>et al.</i> , 2004
Rasse	PrP						
TX	1	ARR/XXX ³⁾	ARR/XXX	XXX/XXX	XXX/XXX	ARR/ARR	ARR/ARR ⁵⁾
	2	ARR/ARR	ARR/ARR	ARR/ARR	ARR/XXX	XXX/XXX	ARR/XXX ⁵⁾
	3	XXX/XXX ³⁾	n. e. ²⁾	ARR/XXX	ARR/ARR	ARR/XXX	XXX/XXX ⁵⁾
SU	1	ARR/XXX	ARR/ARR	ARR/ARR	XXX/XXX	XXX/XXX	
	2	XXX/XXX	ARR/XXX	ARR/XXX	ARR/XXX	ARR/XXX	
	3	ARR/ARR	n. e. ²⁾	XXX/XXX	ARR/ARR	ARR/ARR	
SKF	1	ARR/ARR	ARR/ARR	ARR/XXX	ARR/ARR ⁴⁾	XXX/XXX	
	2	ARR/XXX	ARR/XXX	ARR/ARR	ARR/XXX ⁴⁾	ARR/ARR	
	3	n. e. ²⁾	n. e. ²⁾	n. e. ²⁾	n. e. ²⁾	ARR/XXX	

¹⁾ XXX = PrP-Haplotypen ARQ, AHQ, ARH und VRQ

²⁾ n. e. = im Modell nicht schätzbar

³⁾ ARR/XXX gegenüber XXX/XXX signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %

⁴⁾ ARR/ARR gegenüber ARR/XXX signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %

⁵⁾ ARR/ARR gegenüber XXX/XXX signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

ARR/XXX gegenüber XXX/XXX signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

2.5.4.2.2 Landschaftsrassen

Innerhalb der Rasse Rhönschaf wurde von Brandt *et al.* (2004) die Assoziation zwischen der ARR-Haplotypanzahl (null, ein bzw. zwei ARR-Haplotypen) und Parametern der Fruchtbarkeit sowie der frühen Gewichtsentwicklung von Lämmern evaluiert (siehe auch Kapitel 2.5.4.2.1).

Als Ergebnis war kein signifikanter Effekt von der Anzahl der ARR-Haplotypen ausgehend festzustellen (Tabelle 13).

Tabelle 13: Rangierung der PrP-Genotypklassen¹⁾ (PrP) für Fruchtbarkeitsmerkmale sowie Parameter der frühen Gewichtsentwicklung bei Lämmern in der Rasse Rhönschaf (Brandt *et al.*, 2004)

PrP	Lämmer geboren	Lämmer verendet	Geburtsgewicht (kg)	10-Wochen- Gewicht (kg)	tgl. Zunahme (g)
1	XXX/XXX	ARR/ARR	ARR/ARR	ARR/ARR	ARR/ARR
2	ARR/ARR	ARR/XXX	ARR/XXX	ARR/XXX	ARR/XXX
3	ARR/XXX	XXX/XXX	²⁾	²⁾	²⁾

¹⁾ XXX = PrP-Haplotypen ARQ, AHQ, ARH und VRQ

²⁾ PrP-Genotypklasse XXX/XXX nicht besetzt

Bei Rhönschafen und Leineschafen in einer weiteren deutschen Studie wurde die Anzahl der lebend geborenen Lämmer nicht signifikant von der Anzahl der ARR-Haplotypen beeinflusst (Gernand *et al.*, 2005).

Ebenfalls kein signifikanter Einfluss des ARR-Haplotyps auf Fruchtbarkeitsparameter (Ovulationsrate und Zahl der gesamt geborenen Lämmer) sowie auf Wachstumsmerkmale der Lämmer (Geburtsgewicht und durchschnittliche tägliche Zunahmen zwischen Tag 10 und Tag 30) wurde bei INRA 401 Schafen festgestellt, einer Rasse, die auf einem Versuchsbetrieb in Frankreich durch Kreuzung von Romanov und Berrichon du Cher entstanden ist (Vitezica *et al.*, 2006).

In einer Studie von Ponz *et al.* (2006) wurde festgestellt, dass spanische Schafe der Rasse Rasa Aragonesa mit dem PrP-Genotyp VRQ/VRQ im Vergleich zu den anderen PrP-Genotypen signifikant niedrigere geschätzte Zuchtwerte für die Zahl der geborenen Lämmer aufwiesen, wobei der Genotyp VRQ/VRQ jedoch lediglich bei drei innerhalb einer Population von 4323 Tieren auftrat. Der Resistenz vermittelnde Haplotyp ARR hatte hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Wurfgröße.

Innerhalb der zweiten Filialgeneration einer Dorset x Romanov Kreuzung wurde die Assoziation zwischen PrP-Haplotyp und Parametern des Lammwachstums, der Schlachtkörperqualität und der Fleischqualität untersucht (Isler *et al.*, 2006). Nach Bestimmung der Ursprungsrasse des PrP-Haplotyps konnte festgestellt werden, dass in der Ursprungsrasse Romanov der ARR-Haplotyp verglichen mit den Haplotypen ARQ und VRQ mit signifikant längeren Schlachtkörpern, geringeren Kreuzbreiten und geringerer Marmorierung assoziiert war. Für die Ursprungsrasse Dorset lagen keine signifikanten Kontraste vor.

Eventuell vorliegende korrelierte Effekte zwischen dem ARR-Haplotyp und den Bonitierungsmerkmalen Wolle, Exterieur und Bemuskelung sowie der durchschnittlichen täglichen Zunahme bei Lammböcken wurden an niedersächsischen Grauen Gehörnten Heidschnucken getestet (de Vries & Drögemüller, 2004). In die Auswertung wurden Herdbuchtiere mit und ohne ARR-Haplotyp sowie solche unbekannten PrP-Genotyps einbezogen. Signifikante Effekte zeigten sich nur beim Vergleich der PrP-genotypisierten mit nicht PrP-genotypisierten Tieren, wobei die Tiere unbekannten PrP-Genotyps durchweg schlechter abschnitten.

2.5.4.2.3 Milchschafrassen

Der Einfluss des ARR-Haplotyps auf verschiedene Leistungsparameter bei Ostfriesischen Milchschafen wurde von de Vries *et al.* (2005) betrachtet. Tiere mit ARR-Haplotyp wurden mit Tieren ohne den züchterisch wertvollen Haplotyp sowie mit nicht PrP-genotypisierten Schafen verglichen. Zur Diskussion standen die Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung,

die Fruchtbarkeitsparameter Erstlammalter, erste und zweite Zwischenlammzeit sowie die Zahl der gesamt geborenen Lämmer und Milchleistungsparameter, dargestellt durch Milchmenge, Fett- und Proteinmenge, Fett- und Proteingehalt und die somatische Zellzahl.

Von der Anzahl der ARR-Haplotypen ging auf keines der untersuchten Merkmale ein signifikanter Einfluss aus. Signifikante Unterschiede wurden nur zwischen nicht PrP-genotypisierten Tieren und Tieren bekannten PrP-Genotyps festgestellt.

Ebenfalls keine signifikante Assoziation bestand zwischen PrP-Genotyp und den Milchleistungsparametern Milchmenge, Proteingehalt, Fettgehalt und somatischer Zellzahl bei spanischen Schafen der Rasse Churra (Alvarez *et al.*, 2006b).

Im Gegensatz zu den Studien von de Vries *et al.* (2005) und Alvarez *et al.* (2006b) wurden von Barillet *et al.* (2002) die PrP-Genotypisierungsergebnisse nur von Böcken der Rassen Lacaune und Manech Blond Faced herangezogen. Die geschätzten Zuchtwerte dieser Böcke hinsichtlich Milch-, Fett- und Proteinmenge, Fett- und Proteingehalt wurden in Korrelation zu ihrem PrP-Genotyp gesetzt, wobei ebenfalls keinerlei korrelierten Effekte festzustellen waren.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Tier- und Probenmaterial

Für die Untersuchungen standen 4426 Tiere zur Verfügung, die in der Herdbuchdatei des Hessischen Verbandes für Schafzucht und Schafhaltung e.V. eingetragen sind bzw. deren Lämmer. Von diesen Tieren wurde nach Anfrage von Seiten der Züchter durch den hessischen Schafgesundheitsdienst bzw. von einem beauftragten praktischen Tierarzt im Zeitraum von Anfang 2002 bis 2005 nach Identifikation der Ohrmarken bzw. der Tätowierungen Vollblut in 9 ml Kalium-EDTA Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht) entnommen und mit einem Begleitschreiben an das Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Justus-Liebig-Universität in Gießen übersandt, wo eine Lagerung bis zur weiteren Untersuchung bei -20°C erfolgte.

3.1.2 Datenmaterial

3.1.2.1 PrP-Genotypisierung, PrP-Haplotypfrequenzen und PrP-Genotypfrequenzen

Der ovine PrP-Genotyp wurde in Gießen selbst für 4426 Tiere bestimmt, die sich auf insgesamt 20 verschiedene Schafrassen verteilen.

Für die Berechnung der PrP-Haplotyp- und PrP-Genotypfrequenzen wurden neben den PrP-genotypisierten Tieren auch die im hessischen Herdbuch bereits vorhandenen Tiere mit bekanntem PrP-Genotyp herangezogen. Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die Anzahl der PrP-genotypisierten Tiere jeder Rasse.

Tabelle 14: Anzahl der PrP-genotypisierten Tiere (n Gießen), Anzahl der bereits vorhandenen Tiere mit bekanntem PrP-Genotyp (n Hessen) sowie Anzahl der insgesamt mit bekanntem PrP-Genotyp zur Verfügung stehenden Tiere (n gesamt)

Rasse	Rassekürzel	n Gießen	n Hessen	n gesamt
Weißes Bergschaf	BGW	–	1	1
Charollais	CHAI	12	19	31
Coburger Fuchsschaf	COF	295	1	296
Dorper	DOR	78	6	84
Graue Gehörnte Heidschnucke	GGH	212	65	277
Kamerunschaf	KAM	46	1	47
Leineschaf	LE	20	–	20
Merinolandschaf	ML	1920	14	2134
Braunes Ostfriesisches Milchscharf	OMSB	4	3	7
Weißes Ostfriesisches Milchscharf	OMSW	140	–	140
Ouessantschaf	OU	–	2	2
Rhönschaf	RH	814	212	1026
Rauwolliges Pommersches Landschaf	RPL	36	–	36
Scottish Blackface	SCB	69	–	69
Shropshire	SHRO	107	35	142
Schwarzköpfiges Fleischschaf	SKF	346	64	410
Skudde	SKU	11	2	13
Soay	SOAY	18	–	18
Suffolk	SU	181	81	262
Texel	TX	89	72	161
Weißes Gehörnte Heidschnucke	WGH	27	–	27
Weißköpfiges Fleischschaf	WKF	1	–	1
Ungarisches Zackelschaf	ZA	–	10	10
Gesamtsumme		4426	788	5214

3.1.2.2 Datenmaterial für Assoziationsanalysen

Tabelle 15 gibt Auskunft über die für statistische Auswertungen einer Assoziation des PrP-Genotyps mit dem jeweiligen Merkmalskomplex getrennt nach Rassen zur Verfügung stehende Anzahl von PrP-genotypisierten Tieren und Tieren insgesamt sowie die Anzahl der hessischen Herdbuchbetriebe innerhalb Rassen, für die PrP-Genotypisierungsergebnisse vorliegen.

Tabelle 15: Anzahl der PrP-genotypisierten Tiere (n PrP) und der insgesamt zur Verfügung stehenden Tiere (n ges) nach Rassen für die Merkmalskomplexe Bonitierung, Fruchtbarkeit, Geburtsgewicht, Mastleistung sowie der Schlachtkörperqualität und Anzahl der Herdbuchbetriebe in Hessen mit PrP-Genotypisierungsergebnissen

Rasse	Bonitierung		Fruchtbarkeit		Geburtsgewicht		Mastleistung und Schlachtkörperqualität		Zahl der Betriebe
	n PrP	n ges	n PrP	n ges	n PrP	n ges	n PrP	n ges	
COF	170	1362	152	293	–	–	–	–	9
GGH	142	408	112	286	–	–	–	–	5
ML	1055	2276	584	1696	518	898	112	328	8
RH	654	1878	361	799	197	464	–	–	15
SKF	259	1305	181	959	–	–	–	–	7
SHRO	81	317	44	95	–	–	–	–	5
SU	146	906	86	547	–	–	–	–	7
TX	86	197	58	159	–	–	–	–	4
OMSW	85	165	63	127	–	–	–	–	8

3.1.2.2.1 Bonitierungsmerkmale

Neben den Bewertungen für die Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung bei der Herdbuchaufnahme bzw. der Körung innerhalb der Jahrgänge 1995 bis einschließlich 2004 standen für neun Rassen entsprechend Tabelle 15 PrP-Genotypisierungsergebnisse zur Verfügung.

Die Leistungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung wurden als Parameter des Zuchtzieles bei weiblichen Tieren am Tag der Herdbuchaufnahme, bei männlichen Tieren im Rahmen der Körung mit einem Punkteschema von 1 bis 9 beurteilt, wobei 9 Punkte ausgezeichnet und 1 Punkt sehr schlecht bedeuten. Männliche Tiere galten als gekört, sofern sie in allen drei Merkmalen mindestens 5 Punkte erhielten, weibliche Tiere wurden unter der Voraussetzung in das Herdbuch aufgenommen, dass sie in allen zu bewertenden Merkmalen mindestens 4 Punkte erreichten.

3.1.2.2.2 Fruchtbarkeitsparameter und Geburtsgewichte

Für den Zeitraum von 1996 bis 2005 wurden von den Herdbuchzüchtern jedes Jahr spätestens bis zum 30. Juni die Ergebnisse zu Ablammungen an den Hessischen Verband für Schafzucht und Schafhaltung e.V. gemeldet. Die Mitteilung umfasste das Ablammdatum, die Anzahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer sowie deren Geschlecht. Die Anzahl der verendeten Lämmer enthielt Aborte, Totgeburten und während der Aufzuchtphase bis zum 56. Tag *post natum* verendete Lämmer. Die Aufzuchtziffer ergab sich aus dem prozentualen Anteil der aufgezogenen an den geborenen Lämmern je Lammung. Über das Geburtsdatum des Muttertieres ließ sich das

Erstlammalter bestimmen. Falls ein Muttertier bereits mehrfach gelammt hatte, war die durchschnittliche Zwischenlammzeit ebenfalls zu ermitteln.

Gemäß Tabelle 15 standen für Mutterschafe aus neun Schafrassen sowohl Fruchtbarkeitsdaten als auch PrP-Genotypisierungsergebnisse zur Verfügung.

Geburtsgewichte für Lämmer der Rassen Rhönschaf und Merinolandschaf wurden auf der Lehr- und Forschungsstation Oberer Hardthof des Institutes für Tierzucht und Haustiergenetik der Justus-Liebig-Universität Gießen ermittelt. Aus den Geburtsjahrgängen 2002 bis einschließlich 2005 war für 518 von insgesamt 898 gewogenen Merinolandschaf Lämmern und für 197 von insgesamt 464 gewogenen Rhönschaf Lämmern neben ihrem Geburtsgewicht auch der PrP-Genotyp bekannt.

3.1.2.2.3 Mastleistung und Schlachtkörperqualität

Für die Testjahre 2000 bis einschließlich 2004 standen für 328 Bocklämmer der Rasse Merinolandschaf Ergebnisse der Mastleistung sowie der Schlachtkörperqualität zur Verfügung, die im Tierzuchtzentrum Neu-Ulrichstein im Rahmen von Nachkommen- und Eigenleistungsprüfungen oder von kombinierten Eigenleistungsprüfungen mit Halbgeschwisterinformation erhoben wurden. Die Lämmer stammten aus fünf Zuchtbetrieben und von 31 Lammvätern, wobei von einem Lammvater zwischen einem und 22 Lämmer geprüft wurden. Bezug nehmend auf Tabelle 15 war der PrP-Genotyp von 112 dieser Lämmer bekannt.

Einzelheiten zu Methoden und Kriterien für die Erhebung der Parameter der Mastleistung und der Schlachtkörperqualität werden vom Hessischen Dienstleistungszentrum für Landwirtschaft, Gartenbau und Naturschutz, Tierzuchtzentrum Neu-Ulrichstein (Hessisches Dienstleistungszentrum für Landwirtschaft, 2001) genannt.

3.1.3 Geräte und Verbrauchsmaterialien

Amersham Biosciences, Freiburg: Photometer Gene Quant II

Biometra, Göttingen: Transilluminator Biometra Ti5

Bio-Rad Laboratories GmbH, München: Power Supply Power Pac 1000 und 3000

Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA: iCycler 96Well Thermocycler

Brand GmbH + Co KG, Wertheim: Transferpette-8 von 2,5 bis 25 ml, Messzylinder 250 ml

Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe: Weithalserlenmeyerkolben 500 ml

C.B.S. Scientific Co., Del Mar, USA: Horizontalelektrophoresekammern SGU-040 und SGU-030

(Vertrieb in Deutschland über VWR International GmbH, Darmstadt)

Clatronic, Kempen: Mikrowelle

Eppendorf AG, Hamburg: Centrifuge 5804 mit Rotor A-2-DWP, Centrifuge 5810R mit Rotor A-4-62, Pipette Research pro 0,5-10 µl und 50-1200 µl, Filter Tips 50-1000 µl, Capping Aid

Gesellschaft für Labortechnik mbH, Burgwedel: Bidestanlage Bi-Dest 2302

Gilson International B.V., Bad Camberg: Pipetten Pipetman P10, P20, P100, P200, P1000, Distri-man, Distritips Micro, Mini, Maxi

G. Kisker GbR, Steinfurt: Latexhandschuhe, Quali PCR-Platten 96well, Self-Sealing-Alu-Film paperback

Heidolph, Kelkheim: Magnetrührer MR2002, Vortex Reax 2000

Julabo Labortechnik, Saalbach: Wasserbad Julabo 22A

Kälte Mack, Maintal: Eismaschine Scotsman AF10

Kältemaschinenbau, Offenburg: Umwälzkühler Mini-Chiller

KMF Laborchemie Handels GmbH, Sankt Augustin: Filterspitzen BT10XL, BT20, BT100, BT200

Köttermann Labortechnik, Uetze-Hänigsen: Wasserbad

MAGV, Rabenau-Londorf: Nitrilhandschuhe latexfrei, Power Supply E 443, Wasserbad GFL

Memmert, Schwabach: Trockenschrank B 50

Peqlab, Erlangen: Centrifuge/Vortex Combi-spin FVL 2400

Perkin Elmer Applied Biosystems GmbH, Weiterstadt: Thermocycler PE 9600

Sarstedt, Nümbrecht: K-EDTA Monovetten 9 ml, Multiply-µ Strips 0,2 ml 8er Kette, Multiply Deckelkette 8er Kette, Reagiergefäße 1,5 ml

Sony, Tokyo, Japan: Photopapier Type V UPP-110HG (Vertrieb in Deutschland über MS Laborgeräte Schröder, Wiesloch), Digital Graphic Printer UP-D895 (Vertrieb in Deutschland über Biometra, Göttingen)

Von Keutz Labortechnik GmbH, Reiskirchen: ungekühlte Horizontalelektrophoresekammern mini und midi, Gelkämme und Gelschlitten diverser Größen

3.1.4 Chemikalien und Reaktionskits

Alle verwendeten Chemikalien wiesen den Reinheitsgrad p. a. (zur Analyse) auf.

Applichem, Darmstadt: TBE-Puffer 10fach

Biozym Scientific GmbH, Hess. Oldendorf: low melting temperature NuSieve GTG Agarose

Carl Roth GmbH, Karlsruhe: Agarose NEEO Ultra Qualität

E. Merck AG, Darmstadt: Bromphenolblau, Ethanol, Xylencyanol FF

Eppendorff AG, Hamburg: Magnesium Solution mit 25 mM Mg(OAc)₂, 10 x Taq Buffer mit 15 mM Mg(OAc)₂, 500 mM KCl und 100 mM Tris-HCl pH 8,3 (25°C)

Invitak, Berlin: Invisorb Blood Mini HTS 96 Kit/C-Sheep

KMF Laborchemie Handels GmbH, Sankt Augustin: Wasser für HPLC

Serva Feinbiochemica GmbH, Heidelberg: Ethidiumbromid

3.1.5 Enzyme

Eppendorff AG, Hamburg: Taq (*Thermus aquaticus*) DNA-Polymerase

Fermentas, St. Leon-Rot: Restriktionsenzyme *Bs*II und *Pag*I

Invitak, Berlin: Proteinase K

New England Biolabs, Frankfurt a.M.: Restriktionsenzyme *Bsp* DI und *Bsp* HI

3.1.6 Oligonukleotide

Benötigte Oligonukleotide wurden im Auftrag bei Carl Roth GmbH, Karlsruhe, bzw. MWG Biotech AG, Ebersberg, synthetisiert.

Die Primersequenzen zur Typisierung des ovinen Prionproteingens sind Tabelle 16 zu entnehmen.

Tabelle 16: Primersequenzen für die Genotypisierung der Codons 136, 154 und 171 des ovinen Prionproteingens

Primersequenz (5'-3')	Bezeichnung	Lage in Genbank-Sequenz Nr. U67922	Referenz
GGCAGGAGCTGCTGCAGCT	Bsp H1 191/193	22622-22640	1.)
CACAAAGTTGTTCTGGTTACTATC	Bsp H1 154+171	22790-22812	1.)
CAAAGTTGTTCTGGTTACTATAT	Bsp D1 171 Arg	22791-22814	1.)
GTGTACTACAGACCCGTGGA	PrP R171Q (f)	22767-22786	2.)
TCGCTCCATTATCTTGATGT	PrP R171Q (r)	22891-22910	2.)

1.) Lühken *et al.*, 2006b

2.) Yuzbasiyan-Gurkan *et al.*, 1999, modifiziert nach Lühken, pers. Mitteilung

3.2 Methoden

3.2.1 Isolierung genomischer DNA aus Vollblut

Vollblut von hessischen Herdbuchtieren bzw. deren Nachkommen stellte das Ausgangsmaterial für die Gewinnung genomischer DNA dar. Als Standardprobe zur Überprüfung der Extraktion wurde ein Gemisch aus Vollblut der PrP-Genotypen ARR/ARR, VRQ/VRQ, ARH/ARH (jeweils 22 µl) und AHQ/AHQ (10 µl) eingesetzt, wobei nach PrP-Genotypisierung (siehe Kapitel 3.2.2) ein artifizielles Bandenmuster erscheint und so eine Unterscheidung zu den natürlicherweise vorkommenden PrP-Genotypen ermöglicht wird. Die PrP-Genotypen der entsprechenden Vollblut-Standardproben waren zuvor durch Sequenzierung (Lühken *et al.*, 2004) verifiziert worden.

Nachdem das Vollblut für mindestens 3 h bei -20°C belassen wurde, um eine vollständige Durchfrierung zu gewährleisten, erfolgte die DNA-Extraktion in Anlehnung an das Protokoll der Firma Invitek, Berlin, für deren Invisorb Blood Mini HTS 96 Kit / C-Sheep, jedoch in modifizierter Form. Abweichungen von den Herstellerangaben sind im Folgenden durch Angabe der Originalbedingungen in Klammern dargestellt.

Je Probe wurden 75 µl aufgetautes Vollblut mit 125 µl Bidest, 20 µl Proteinase K und 200 µl Lysis-Puffer HL versetzt, mit einer Pipette kräftig gemischt und für 60 min in einem auf 70°C vorgeheizten Wasserbad inkubiert. Nach jeweils 20 min wurden die Proben mit Hilfe einer Pipette mehrfach durchmischt, was im Gegensatz zum Originalprotokoll (vortexen, anschließend für 20 min in einen auf 70°C vorgeheizten Inkubator verbringen, nach 10 min erneut vortexen) zu einer verbesserten Lyse der Leukozyten und somit zu einer höheren DNA-Ausbeute führte. Dies zeigte sich einerseits an dem verbesserten Durchfluss des Zentrifugats durch die im folgenden Satz erwähnten Binding-Platten, zum anderen an höheren Konzentrationen der extrahierten und mittels Photometer gemessenen DNA. Anschließend wurden 200 µl Binding-Puffer hinzu pipettiert und erneut gemischt, die Proben auf die DNA-Binding-Platten D überführt und für 6 min bei 3600 rpm zentrifugiert. Das Zentrifugat wurde verworfen. Es folgten zwei Waschschrte mit 550 µl bzw. 800 µl des Waschpuffers I bzw. II jeweils für 3 min bei 3600 rpm mit ebenfalls Verwerfen des Zentrifugats. Anschließend wurden die DNA-Binding-Platten für 30 min in einen auf 80°C vorgewärmten Trockenschrank verbracht, um eine vollständige Verdunstung des restlichen Alkoholgemisches zu ermöglichen (Original: für 10 min bei 3600 rpm zentrifugieren, um Restalkohol zu eliminieren). Im folgenden Schritt wurden 75 µl (Original: 50 µl) des auf 70°C vorgewärmten Elutions-Puffers D je Probe hinzu gegeben, 1 min bei Raumtemperatur inkubiert und für 3 min bei 3600 rpm zentrifugiert, wobei das Eluat in 96-well PCR-Platten aufgefangen wurde.

Mit Hilfe des Photometers Gene Quant II wurde stichprobenartig die Konzentration und Qualität der extrahierten DNA untersucht.

3.2.2 Genotypisierung des *PRNP* an Codon 136, 154 und 171 mittels PCR-RFLP

Die Typisierung der Positionen 136, 154 und 171 des ovinen Prionproteins erfolgte in Anlehnung an die Methodik von Lühken *et al.* (2004) und Yuzbasiyan-Gurkan *et al.* (1999) anhand von drei PCRs, wobei jedoch eine Abwandlung der Primersequenzen entsprechend Tabelle 16 vorgenommen wurde. Dies führte folglich zu veränderten Fragmentlängen und unterschiedlichen PCR-Bedingungen, wie nachstehend erläutert wird. Die Bezeichnungen der verschiedenen PCRs, Länge der amplifizierten Fragmente und Kombinationen der jeweils verwendeten Primer sind in Tabelle 17 angegeben.

Tabelle 17: Fragmentlängen (bp) der Amplifikate und Bezeichnungen der verwendeten Primer der PCRs für die Determinierung der Aminosäuren an Positionen 136, 154 und 171 des ovinen Prionproteins

PCR	Fragment	Primer 1	Primer 2
Bsp HI 193	193 bp	Bsp HI 191/193	Bsp HI 154 + 171
Bsp HI DI 191	191 bp	Bsp HI 191/193	Bsp DI 171 Arg
Bsl I	144 bp	PrP R171Q (f)	PrP R171Q (r)

Das Endvolumen der Reaktionsansätze betrug jeweils 25 µl. Zur Erstellung der Amplifikate bestanden die Reaktionsansätze bei PCR Bsp HI 193 und PCR Bsp HI DI 191 jeweils aus 130-200 ng genomischer DNA, je 10 pmol Primer 1 und Primer 2, 1 U *Taq*-Polymerase, 200 µM dNTP, 2,5 mM MgCl₂, 10 mM Tris-HCl (pH 8,3) und 50 mM KCl.

Der Reaktionsansatz für PCR Bsl I beinhaltete ebenfalls 130-200 ng genomischer DNA, die zur Erstellung des PCR-Produktes mit je 10 pmol Primer 1 und Primer 2, 1 U *Taq*-Polymerase, 200 µM dNTP, 2,0 mM MgCl₂, 10 mM Tris-HCl (pH 8,3) und 50 mM KCl versetzt wurden.

Die Amplifikation begann bei PCR Bsp HI 193 und PCR Bsp HI DI 191 mit einer Initialdenaturierung von 90 s bei 94°C. Es schlossen sich 40 Zyklen bestehend aus Denaturierung für 15 s bei 94°C, Annealing für 20 s bei 56°C und Elongation für 30 s bei 72°C an, die durch eine terminale Elongation von 5 min bei 72°C beendet wurden.

Für die Herstellung des Amplifikates mittels PCR Bsl I betrug die Initialdenaturierung 94°C für 90 s. Darauf folgten ebenfalls 40 Zyklen, die sich aus einem Denaturierungsschritt von 15 s bei 94°C, Annealing von 20 s bei 52°C und Elongation von 30 s bei 72 °C zusammensetzten. Der terminale Elongationsschritt betrug 72°C für 5 min.

Als Standardproben zur Überprüfung der PCRs wurden bei PCR Bsp HI 193 DNA der PrP-Genotypen ARR/ARH, ARH/ARH und AHQ/AHQ eingesetzt, bei PCR Bsp HI DI 191 DNA der PrP-Genotypen ARR/ARH, ARR/ARR und VRQ/VRQ und für die PCR Bsl I DNA der PrP-Genotypen ARR/ARH und ARR/ARR. Die PrP-Genotypen der Standardproben waren zuvor durch Sequenzierung verifiziert worden (Lühken *et al.*, 2004).

Anschließend wurden die Fragmente entsprechend nachstehender Tabelle 18 für mindestens 4 h mit Restriktionsendonukleasen verdaut.

Tabelle 18: Für den Verdau der PCR-Fragmente verwendete Restriktionsenzyme mit zugehörigen Erkennungssequenzen und Standardreaktionsansatz

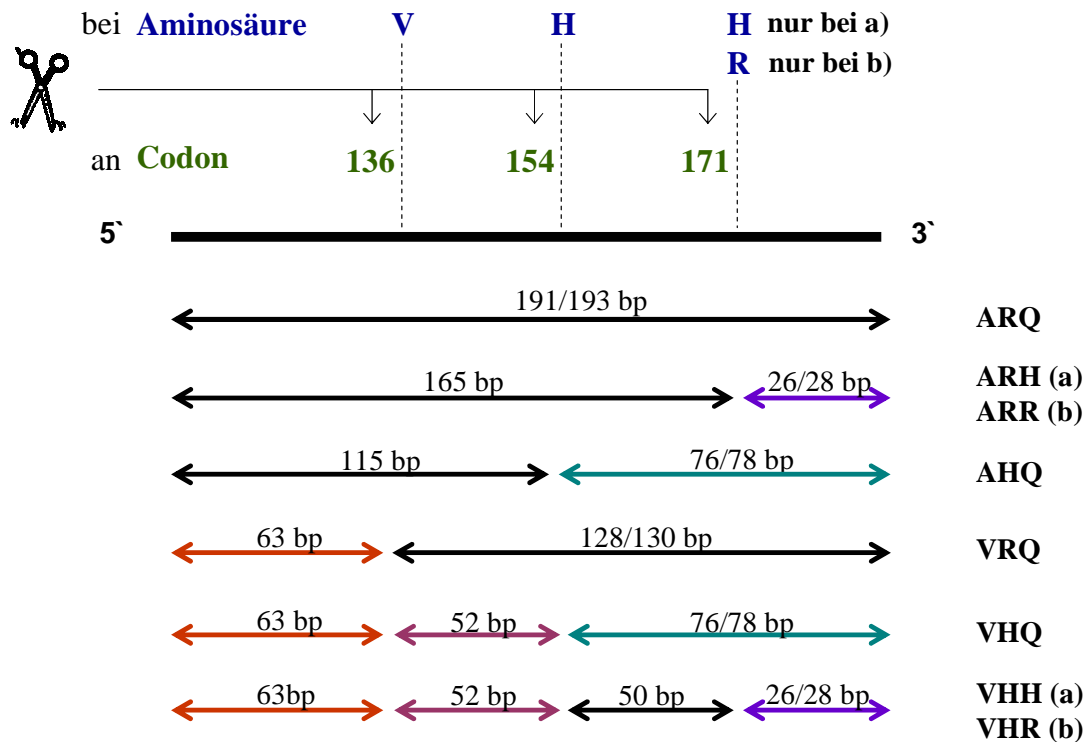
PCR	Restriktionsenzym und Verdautemperatur	Erkennungssequenz	Standard- reaktionsansatz
Bsp HI 193	<i>PagI</i> (37°C)	5'–T↓C A T G A–3' 3'–A G T A C↓T–5'	10 µl PCR-Produkt + 1 µl 10fach- Reaktionspuffer O ⁺ + 5 U <i>PagI</i>
Bsp HI DI 191 (Doppelverdau)	<i>Bsp HI</i> (37°C)	5'–T↓C A T G A–3' 3'–A G T A C↓T–5'	10 µl PCR-Produkt + 1 µl 10fach- Reaktionspuffer NEB4
	<i>Bsp DI</i> (37°C)	5'–A T↓C G A T–3' 3'–T A G C↓T A–5'	+ 5 U <i>Bsp HI</i> + 5 U <i>Bsp DI</i>
Bsl I	<i>BsII</i> (55°C)	5'–C C N N N N N↓N N G G–3' 3'–G G N N↓N N N N N C C–5'	10 µl PCR-Produkt + 1,2 µl 10fach- Reaktionspuffer Tango + 5 U <i>BsII</i> + H ₂ O <i>ad</i> 12 µl

Nach Beendigung des Restriktionsverdaus wurden die Proben mit je 2 µl Loading Dye auf ein 3,5%iges Agarosegel (1:6 Gemisch aus low melting NuSieve Agarose und Standard Agarose NEE0) aufgetragen. Die Auftrennung in Spaltprodukte unterschiedlicher Längen erfolgte in auf 0,5°C gekühltem 1x TBE bei einer Spannung von 7,5 V/cm. Anschließend wurden die Fragmente mittels Ethidiumbromidfärbung dargestellt.

Anhand Abbildung 3 werden die möglichen Schnittstellen der Restriktionsenzyme innerhalb der amplifizierten Fragmente und die daraus resultierenden Fragmentlängen dargestellt.

a) PCR Bsp HI 193 → Verdau mit *PagI*

b) PCR Bsp HI DI 191 → Verdau mit *Bsp HI* + *Bsp DI*



c) PCR Bsl I (144 bp) → Verdau mit *BsII*

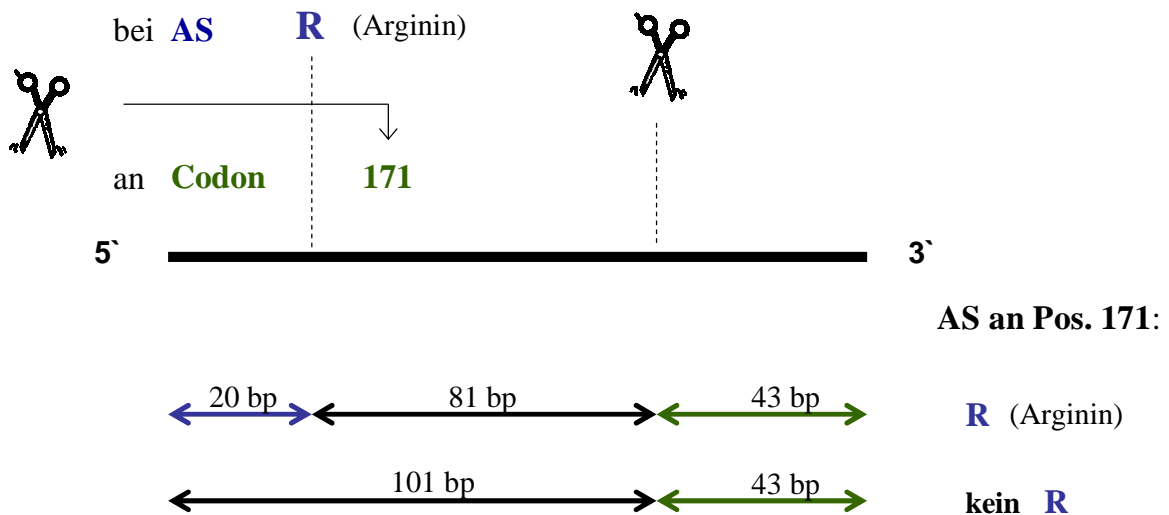


Abbildung 3: Mögliche Aminosäurepolymorphismen an Positionen 136, 154 und 171 des ovinen Prionproteins und daraus resultierende Schnittstellen auf DNA Ebene nach Anwendung der beschriebenen PCR-RFLP-Methodik (Verdau der PCR Bsp HI 193 mit *PagI* [a], Verdau der PCR Bsp HI DI 191 mit *Bsp HI* + *Bsp DI* [b] und Verdau der PCR Bsl I mit *BsII* [c])

3.2.3 PrP-Genotypisierungsniveau

Der prozentuale Anteil der PrP-genotypisierten Tiere an den Tieren, für die innerhalb der an der PrP-Genotypisierung teilnehmenden Betriebe eine Herdbuchaufnahme erfolgt war, wurde für die Herdbuchaufnahmejahre 2000 bis 2003 (2000 enthielt die Jahrgänge 1995 bis 2000) getrennt nach Geschlecht berechnet. Ebenfalls wurde getrennt nach Herdbuchaufnahmejahr und Geschlecht der prozentuale Anteil der PrP-genotypisierten Tiere an allen Tieren ermittelt, die in das Herdbuch aufgenommen worden waren. Die Berechnung wurde für Rassen durchgeführt, innerhalb derer im Jahr 2003 eine Herdbuchaufnahme erfolgt war.

3.2.4 PrP-Genotypfrequenzen und PrP-Haplotypfrequenzen

Die PrP-Genotyp- und PrP-Haplotypfrequenzen wurden für Rassen berechnet, innerhalb derer die Ergebnisse der PrP-Genotypisierung von mehr als 45 Tieren bekannt waren. Die Berechnung wurde mit Hilfe von Prozedur Freq (SAS, 2002) durchgeführt.

3.2.4.1 Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

Abweichungen vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWG) wurden mit dem Programm Population Genetic Analysis (POPGENE, 1997) geschätzt.

3.2.4.2 Einteilung der PrP-Genotypen in Genotyp (G)-Klassen

Die PrP-Genotypen wurden für jede Rasse entsprechend der national gebräuchlichen Klassifizierung in Genotyp (G)-Klassen eingeteilt (Empfehlung der Projektgruppe der Deutschen Gesellschaft für Züchtungskunde zur Züchtung auf TSE Resistenz bei Schafen, 2003).

3.2.4.3 Veränderung der ARR-Haplotypfrequenz in den Geburtsjahrgängen 1999 bis 2004

Für die Rassen Coburger Fuchsschaf, Graue Gehörnte Heidschnucke, Merinolandschaf, Rhönschaf, Schwarzköpfiges Fleischschaf, Shropshire, Suffolk, Texel und Weißes Ostfriesisches Milchschaaf wurde die Veränderung der Frequenz des ARR-Haplotyps in den Geburtsjahrgängen 1999 bis 2004 untersucht. Als ein Geburtsjahrgang wurden in Anlehnung an die Geburtshäufigkeiten die Monate Januar bis November des laufenden Jahres und zusätzlich Dezember des vorherigen Jahres definiert. Tiere aus Geburtsjahrgängen vor 1999 wurden dabei in den Geburtsjahrgang 1999 einbezogen. Bei der Rasse Shropshire wurden Tiere des Geburtsjahrganges 2001 dem Geburtsjahrgang 2002 zugerechnet.

3.2.5 Genetisch-statistische Methoden

3.2.5.1 Assoziationsanalysen

3.2.5.1.1 PrP-Klassen

Für Assoziationsanalysen wurden die ovinen PrP-Genotypen in PrP-Klassen eingeteilt. Die PrP-Klasse wurde in Anlehnung an Studien von de Vries *et al.* (2003a) und Brandt *et al.* (2004) von der Anzahl der ARR-Haplotypen bestimmt. Tiere des PrP-Genotyps ARR/ARR repräsentierten die PrP-Klasse 1 (ARR/ARR), Tiere mit einem ARR-Haplotyp die PrP-Klasse 2 (ARR/XXX), wobei XXX die PrP-Haplotypen ARQ, ARH, AHQ und VRQ beinhaltete. Schafe ohne den züchterisch erwünschten Haplotyp waren in der PrP-Klasse 3 (XXX/XXX) zu finden. Es wurden lediglich Betriebe in die Auswertung aufgenommen, von denen PrP-Genotypisierungen veranlasst worden waren. Somit wurde die Klasse der nicht PrP-genotypisierten Schafe (n. g.) nur von Herdenmitgliedern PrP-genotypisierter Tiere repräsentiert. In den Rassen Merinolandschaf, Graue Gehörnte Heidschnucke, Weißes Ostfriesisches Milchschaaf und Shropshire waren zu wenige Tiere des PrP-Genotyps ARR/ARR vertreten, diese Tiere wurden in die PrP-Klasse 2 integriert. Entsprechend Tabelle 19 waren somit in Rassegruppe 1 alle vier PrP-Klassen vertreten, während in Rassegruppe 2 die PrP-Klasse ARR/ARR nicht besetzt war.

Tabelle 19: Einteilung der Schafrassen in Rassegruppen anhand der in die Berechnung einbezogenen PrP-Klassen

Gruppe	Schafrasse	PrP-Klassen
Rassegruppe 1	Coburger Fuchsschaf (COF)	1 ARR/ARR
	Rhönschaf (RH)	2 ARR/XXX
	Schwarzköpfiges Fleischschaf (SKF)	3 XXX/XXX
	Suffolk (SU)	4 n. g.
	Texel (TX)	
Rassegruppe 2	Graue Gehörnte Heidschnucke (GGH)	2 ARR/XXX
	Merinolandschaf (ML)	3 XXX/XXX
	Weißes Ostfriesisches Milchschaaf (OMSW)	4 n. g.
	Shropshire (SHRO)	

3.2.5.1.2 Assoziationsanalyse der Bonitierungsmerkmale

Ein Einfluss des ovinen PrP-Genotyps auf die Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung wurde mit Hilfe eines linearen Modells mit der Prozedur GLM (SAS, Version 8.2, 2002) eruiert. Die Auswertungen wurden getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Als fixe Effekte wurden in das Modell die Rasse, die PrP-Klasse, der Geburtstyp des Herdbuchtieres, das Jahr der Herdbuchaufnahme und die Interaktion Rasse x PrP-Klasse aufgenommen. Die Geburtstypen

Drillinge und Vierlinge stellten gemeinsam mit den Zwillingen die Klasse der Mehrlinge dar. Die Auswertungen begannen mit dem Herdbuchaufnahmejahr 1995, da die erste Herdbuchaufnahme eines PrP-genotypisierten Tieres 1995 stattgefunden hatte. Um die Effekte der PrP-Klasse auf die Bonitierungsmerkmale innerhalb jeder Rasse gesondert darzustellen, wurde die Interaktion Rasse x PrP-Klasse ebenfalls als fixer Effekt im Modell berücksichtigt. Die Betriebe innerhalb Rasse wurden nur für die weiblichen Tiere als zufälliger Effekt in das Modell aufgenommen, die männlichen Tiere verteilten sich in zu geringen Tierzahlen auf zu viele Betriebe. Die Assoziationsanalyse wurde wegen unterschiedlicher Besetzung der PrP-Klassen getrennt nach Rassegruppen Bezug nehmend auf Tabelle 19 durchgeführt. Bei Böcken der Rassegruppe 1 konnte die Klasse von Tieren ohne ARR-Haplotyp wegen zu geringer Besetzung nicht in die Berechnung einbezogen werden.

Modell für Bonitierungsmerkmale:

$$y_{ijklmn} = \mu + \text{Rasse}_i + \text{PrP}_j + \text{GebTyp}_k + \text{Aufjahr}_l + \text{Rasse}_i \times \text{PrP}_j + \text{Betrieb(Rasse)}_{mi} + e_{ijklmn}$$

mit

y_{ijklmn} = Beobachtungswert des Tieres

μ = Mittel im jeweiligen Merkmal

Rasse_i = fixer Effekt der Rasse (COF, RH, SKF, SU und TX mit ARR/ARR; GGH, ML, OMSW und SHRO ohne ARR/ARR)

PrP_j = fixer Effekt der PrP-Klasse des Tieres (4 Klassen bei COF, RH, SKF, SU und TX bzw. 3 Klassen bei GGH, ML, OMSW und SHRO)

GebTyp_k = fixer Effekt des Geburtstyps des Tieres (Einling und Mehrling)

Aufjahr_l = fixer Effekt des Jahres der Herdbuchaufnahme (1995-2004)

$\text{Rasse}_i \times \text{PrP}_j$ = fixer Effekt der Interaktion Rasse x PrP-Klasse

$\text{Betrieb(Rasse)}_{mi}$ = zufälliger Effekt des Betriebes innerhalb Rasse (nur bei weiblichen Tieren)

e_{ijklmn} = zufälliger Resteffekt

3.2.5.1.3 Assoziationsanalyse der Fruchtbarkeitsparameter

Die Beziehung zwischen PrP-Genotyp und Merkmalen der Reproduktionsleistung wurde ebenfalls getrennt nach Rassengruppen Bezug nehmend auf Tabelle 19 untersucht. Zur Beurteilung der Merkmale Anzahl gesamt geborener, verendeter und aufgezogener Lämmer sowie der Aufzuchtziffer je Ablammung und der durchschnittlichen Zwischenlammzeit wurde ein lineares Modell mit der Prozedur GLM (SAS) herangezogen. Die fixen Effekte wurden von der Rasse, PrP-Klasse, Nummer der Ablammung, Ablammsaison und Interaktion Rasse x PrP-Klasse dargestellt, der Betrieb des Muttertieres innerhalb Rasse wurde als zufälliger Effekt berücksichtigt. In den Rassen Coburger Fuchsschaf, Graue Gehörnte Heidschnucke, Weißes Ostfriesisches Milchschaaf, Shropshire und Texel wurden Ablammungen, die über die Nummer 5 hinausgingen, als Ablammung Nummer 5 betrachtet, in den Rassen Merinolandschaf, Rhönschaf, Schwarzköpfiges

Fleischschaf und Suffolk wurden Ablammungen, die über die Nummer 8 hinausgingen, als Ablammung Nummer 8 definiert. Die Ablammsaison jedes Jahres wurde analog zur Geburtenhäufigkeitsverteilung in eine Hauptablammsaison (Dezember des vorherigen bis April des laufenden Jahres) und eine Nebenablammsaison (Mai bis November) unterteilt. Die Auswertung begann mit der Ablammsaison 1997, wobei diese auch alle Tiere der Ablammsaison 1996 beinhaltete. Zur Auswertung des Merkmales Erstlammalter blieb das Modell gleich, lediglich die Nummer der Ablammung wurde nicht berücksichtigt. Da sich das Erstlammalter (ELA) als bimodal verteilt darstellte (siehe Abbildung 4), wurde es in die Merkmale frühes ($300 \text{ Tage} < \text{ELA} 1 \leq 550 \text{ Tage}$) und spätes Erstlammalter ($550 \text{ Tage} < \text{ELA} 2 \leq 1000 \text{ Tage}$) untergliedert. Alle Werte oberhalb und unterhalb wurden mangels Plausibilität nicht berücksichtigt. Texelschafe wurden aus der Berechnung des späten Erstlammalters ausgeschlossen, da nur zwei Beobachtungen zur Verfügung standen. Die Spanne der durchschnittlichen Zwischenlammzeit (ZLZ) wurde für $170 \text{ Tage} < \text{ZLZ} \leq 750 \text{ Tage}$ festgelegt, alle Daten außerhalb dieses Bereiches ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen.

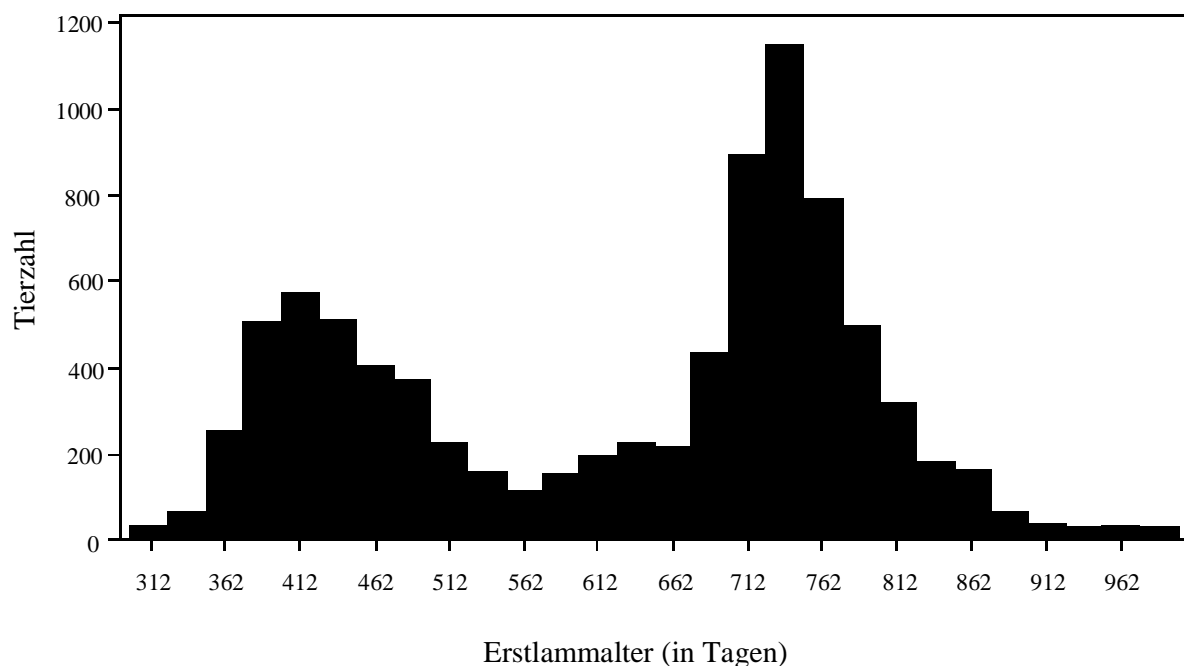


Abbildung 4: Bimodale Verteilung des Erstlammalters von hessischen Herdbuchschafen der Rassen Coburger Fuchsschaf, Rhönschaf, Schwarzköpfiges Fleischschaf, Suffolk, Texel, Graue Gehörnte Heidschnucke, Merinolandschaf, Weißes Ostfriesisches Milchschaft und Shropshire

Modell für Fruchtbarkeitsmerkmale:

y_{ijklmn}	= $\mu + \text{Rasse}_i + \text{PrP}_j + \text{Nummer}_k + \text{Saison}_l + \text{Rasse}_i \times \text{PrP}_j + \text{Betrieb(Rasse)}_{mi} + e_{ijklmn}$
mit	
y_{ijklmn}	= Beobachtungswert des Tieres
μ	= Mittel im jeweiligen Merkmal
Rasse_i	= fixer Effekt der Rasse (COF, RH, SKF, SU und TX mit ARR/ARR; GGH, ML, OMSW und SHRO ohne ARR/ARR)
PrP_j	= fixer Effekt der PrP-Klasse des Tieres (4 Klassen bei COF, RH, SKF, SU und TX bzw. 3 Klassen bei GGH, GGH, OMSW und SHRO)
Nummer_k	= fixer Effekt der Nummer der Ablammung (5 bzw. 8 Klassen), nicht bei Auswertung des Erstlammalters
Saison_l	= fixer Effekt der Ablammsaison (1997-2005)
$\text{Rasse}_i \times \text{PrP}_j$	= fixer Effekt der Interaktion Rasse x PrP-Klasse
$\text{Betrieb(Rasse)}_{mi}$	= zufälliger Effekt des Betriebes innerhalb Rasse
e_{ijklmn}	= zufälliger Resteffekt

Die Auswertung der Geburtsgewichte von Lämmern der Rassen Merinolandschaf und Rhönschaf in Abhängigkeit von dem PrP-Genotyp des Mutterschafes wurde getrennt nach Rassen durchgeführt. Dazu wurde ein lineares Modell mit der Prozedur MIXED (SAS) herangezogen. Als fixe Effekte wurden die PrP-Klasse des Muttertieres (ohne PrP-Klasse ARR/ARR bei den Merinolandschafen), Nummer der Ablammung (bei den Rhönschafen wurden alle Lammungen, die über die Nummer 6 hinausgingen, in die Nummer 6 einbezogen), Geburtstyp der Ablammung (Einling oder Mehrling) und die Ablammsaison in das Modell einbezogen, das Muttertier innerhalb PrP-Klasse aufgrund wiederholter Leistungen als zufälliger Effekt berücksichtigt.

Modell für Geburtsgewichte der Lämmer in Abhängigkeit von der PrP-Klasse der Mutter:

y_{ijklmn}	= $\mu + \text{PrP}_i + \text{Nummer}_j + \text{Gebtyp}_k + \text{Saison}_l + \text{Mutter(PrP)}_{mi} + e_{ijklmn}$
mit	
y_{ijklmn}	= Beobachtungswert des Tieres
μ	= Mittel im jeweiligen Merkmal
PrP_i	= fixer Effekt der PrP-Klasse der Mutter (4 Klassen bei RH, 3 bei ML)
Nummer_j	= fixer Effekt der Nummer der Ablammung (1-8 bei ML, 1-6 bei RH)
Gebtyp_k	= fixer Effekt des Geburtstyps der Ablammung (Einling und Mehrling)
Saison_l	= fixer Effekt der Ablammsaison (1997-2005)
Mutter(PrP)_{mi}	= zufälliger Effekt der Mutter innerhalb PrP-Klasse
e_{ijklmn}	= zufälliger Resteffekt

3.2.5.1.4 Assoziationsanalyse der Geburtsgewichte der Lämmer

Ein lineares Modell mit der Prozedur GLM (SAS) diente als Auswertungsgrundlage für die individuellen Geburtsgewichte bei Lämmern der Rassen Merinolandschaf und Rhönschaf in Abhängigkeit von ihrer eigenen PrP-Klasse. Die fixen Effekte wurden im Modell von der Rasse, der PrP-Klasse des Lammes (ARR/ARR, ARR/XXX und XXX/XXX), der Interaktion Rasse x PrP-Klasse, dem Geschlecht, dem Geburtstyp, der Lammsaison und der Nummer der Lammung dargestellt, der Vater des Lammes innerhalb Rasse als zufälliger Effekt berücksichtigt. Lämmer der Lammsaison 2002 wurden in die Lammsaison 2003 integriert. Als Geburtstyp wurden die Klassen Einling und Mehrling gewählt. Lammnummern über 6 wurden in die Ablammnummer 6 aufgenommen.

Modell für Geburtsgewichte der Lämmer in Abhängigkeit von ihrer eigenen PrP-Klasse:

$$y_{ijklmnop} = \mu + \text{Rasse}_i + \text{PrP}_j + \text{Nummer}_k + \text{Saison}_l + \text{Geschlecht}_m + \text{Gebtyp}_n + \text{Rasse}_i \times \text{PrP}_j + \text{Vater(Rasse)}_{oi} + e_{ijklmnop}$$

mit

$y_{ijklmnop}$	= Beobachtungswert des Tieres
μ	= Mittel im jeweiligen Merkmal
Rasse_i	= fixer Effekt der Rasse (RH und ML)
PrP_j	= fixer Effekt der PrP-Klasse des Lammes (ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX)
Nummer_k	= fixer Effekt der Nummer der Ablammung (6 Klassen in beiden Rassen)
Saison_l	= fixer Effekt der Ablammsaison (2003-2005)
Geschlecht_m	= fixer Effekt des Lammgeschlechtes (2 Klassen)
Gebtyp_n	= fixer Effekt des Geburtstyps des Lammes (Einling und Mehrling)
$\text{Rasse}_i \times \text{PrP}_j$	= fixer Effekt der Interaktion Rasse x PrP-Klasse
Vater(Rasse)_{oi}	= zufälliger Effekt des Vaters innerhalb Rasse
$e_{ijklmnop}$	= zufälliger Resteffekt

3.2.5.1.5 Assoziationsanalyse der Parameter der Mastleistung und Schlachtkörperqualität

Für die Auswertung der Mastleistungsergebnisse und der Schlachtkörperqualität von Bocklämmern der Rasse Merinolandschaf in den Testjahren 2000 bis einschließlich 2004 wurde ein lineares Modell mit der Prozedur GLM (SAS) verwendet. Als fixe Effekte wurden in das Modell die PrP-Klasse des Tieres und der Geburtstyp aufgenommen, der Vater als zufälliger Effekt berücksichtigt. Tiere sowohl mit einem als auch mit zwei ARR-Haplotypen repräsentierten die Klasse ARR/XXX. Es wurden nur Tiere in der Klasse unbekannten PrP-Genotyps berücksichtigt, die von Betrieben zur Leistungsprüfung eingestellt wurden, die neben den nicht PrP-genotypisierten Lämmern auch Lämmer bekannten PrP-Genotyps prüfen ließen. Jedes Merkmal wurde vor Beginn der Auswertungen um den mittleren Jahreseffekt bereinigt, weshalb das Testjahr nicht als weiterer

fixer Effekt berücksichtigt wurde. Für die Betrachtung der Schlachtkörperbewertungen wurde zusätzlich das Schlachtgewicht als Kovariable mit in das Modell aufgenommen.

Modell für Mastleistungsmerkmale und Schlachtkörperbewertungen:

$$y_{ijkl} = \mu + \text{PrP}_i + \text{GebTyp}_j + \text{Vater}_k + b(\text{Sg}_{ijk} - \bar{\text{Sg}}) + e_{ijkl}$$

mit

- y_{ijkl} = Beobachtungswert des Tieres
- μ = Mittel im jeweiligen Merkmal
- PrP_i = fixer Effekt der PrP-Klasse des Lammes (ARR/XXX, XXX/XXX, n. g.)
- GebTyp_j = fixer Effekt des Geburtstyps des Lammes (Einling, Mehrling)
- Vater_k = zufälliger Effekt des Vaters des Lammes
- $b(\text{Sg}_{ijk} - \bar{\text{Sg}})$ = Schlachtgewicht als Kovariable (nur bei Schlachtkörperbewertungen)
- e_{ijkl} = zufälliger Resteffekt

4 Ergebnisse

4.1 PrP-Genotypen

Alle anhand der PCR-RFLP-Methodik bei Herdbuchschafen aus Hessen determinierten PrP-Genotypvarianten sind in Abbildung 5 dargestellt. Von den durch Kombination der fünf PrP-Haplotypen ARQ, ARR, ARH, AHQ und VRQ möglichen 15 PrP-Genotypen konnten alle mit Ausnahme des PrP-Genotyps ARH/VRQ nachgewiesen werden. Die Haplotypen VRR und AHR traten nicht auf, hätten aber anhand ihres charakteristischen Bandenmusters identifiziert werden können.

Durch Verdau der PCR Bsp HI 193 mit dem Enzym *PagI* wurden die Aminosäurepolymorphismen an Positionen 136 (A → V), 154 (R → H) und 171 (Q → H) bestimmt. Der Verdau der PCR Bsp HI DI 191 mit dem Enzym *Bsp* HI diente der Überprüfung der Aminosäureaustausche an Positionen 136 (A → V) und 154 (R → H), durch das Enzym *Bsp* DI wurde der Polymorphismus Q → R an Position 171 determiniert. Dieser Polymorphismus wurde durch Verdau der PCR BslI mit dem Enzym *BsI* nochmals bestätigt.

Die beschriebene PCR-RFLP-Methodik ermöglicht hingegen keine Identifizierung der PrP-Haplotypen TRQ und ARK, ihre Darstellung entspricht derjenigen des PrP-Haplotyps ARQ.

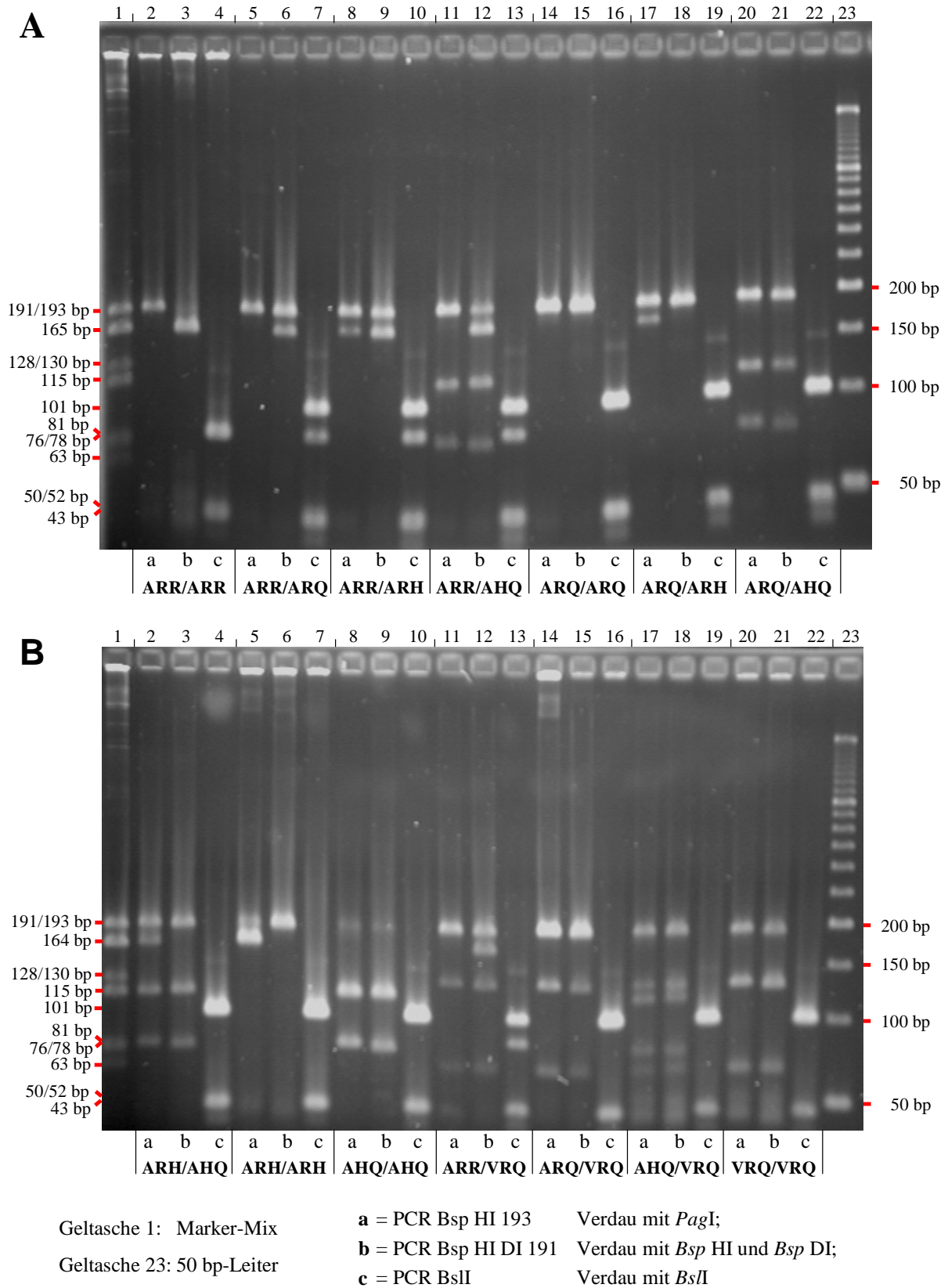


Abbildung 5: Darstellung der PrP-Genotypen auf 3,5%igem Agarosegel, die durch PCR-RFLP-Typisierung determiniert wurden

4.2 PrP-Genotypisierungsniveau

Tabelle 20 gibt Auskunft darüber, für wie viele der in das hessische Herdbuch aufgenommenen Böcke und Muttertiere auf Veranlassung durch die Züchter der PrP-Genotyp bestimmt worden war.

Für Tiere aus 21 Rassen war zumindest im Jahr 2003 eine Herdbuchaufnahme veranlasst worden. Insgesamt wurden in den ausgewerteten Jahrgängen kein (Soay, SOAY) bis 142 Böcke (Rhönschaf, RH) in das Herdbuch aufgenommen, bei weiblichen Tieren betrug die Anzahl zwischen acht (Weißes Bergschaf, BGW) und 3290 Schafen (Rhönschaf, RH). Die Zahl der in das Herdbuch aufgenommenen weiblichen Tiere lag in jeder Rasse deutlich oberhalb der Anzahl der Böcke.

PrP-genotypisiert wurden über die betrachteten Jahrgänge hinweg bei den Böcken zwischen keinem Tier bei der Rasse Ungarisches Zackelschaf (ZA) – abgesehen von der Rasse Soay mit keinem in das Herdbuch aufgenommenen Bock – und 60 Tieren in der Rasse Rhönschaf (RH). Die Gesamtzahl der PrP-genotypisierten und in das Herdbuch aufgenommenen Schafe reichte von keinem Tier in den Rassen Weißes Bergschaf (BGW) und Weißköpfiges Fleischschaf (WKF) bis zu 923 Tieren in der Rasse Merinolandschaf (ML).

Sofern für beide Geschlechter in einem Jahr eine Herdbuchaufnahme veranlasst worden war, wurden prozentual betrachtet generell mehr Böcke als Herdbuchschafe PrP-genotypisiert, erkenntlich am Vergleich von % [§]. Bei den Rassen Kamerunschaf (KAM), Braunes und Weißes Ostfriesisches Milchschaaf (OMSB und OMSW), Rauwolliges Pommersches Landschaf (RPL), Scottish Blackface (SCB), Shropshire (SHRO) und Weiße Gehörnte Heidschnucke (WGH) gab es hingegen auch Jahrgänge, in denen der PrP-Genotyp bei einem größeren Anteil der weiblichen Herdbuchtiere bestimmt worden war.

Bei Rassen, für die in beiden Geschlechtern und in allen betrachteten Jahrgängen eine Herdbuchaufnahme durchgeführt worden war, konnte im Verlauf der einzelnen Herdbuchaufnahmejahrgänge in den Rassen Coburger Fuchsschaf (COF), Graue Gehörnte Heidschnucke (GGH), Merinolandschaf (ML), Weißes Ostfriesisches Milchschaaf (OMSW), Schwarzköpfiges Fleischschaf (SKF) und Texel (TX) ein stetig steigender Prozentsatz an Böcken bekannten PrP-Genotyps (% [§]) beobachtet werden, für weibliche Tiere traf dies bei den Rassen Graue Gehörnte Heidschnucke (GGH), Rhönschaf (RH), Scottish Blackface (SCB), Suffolk (SU) und Texel (TX) zu.

Tabelle 20: Geschlechtsspezifische Anzahl (n) von PrP-genotypisierten Tieren nach Rassen, deren Anteil bezogen auf Betriebe, in denen PrP-Genotypisierungen durchgeführt wurden (% ^t) und auf alle Betriebe (% ^g), für die in den Jahren 2000 bis 2003 eine Herdbuchaufnahme erfolgt war (2000 enthält die Jahrgänge 1995 - 2000), Summe der insgesamt typisierten (Σ t) und der insgesamt in das Herdbuch aufgenommenen Tiere (Σ a)

Rasse	2000			2001			2002			2003			Summe	
	n	% ^t	% ^g	n	% ^t	% ^g	n	% ^t	% ^g	n	% ^t	% ^g	Σ t	Σ a
BGW	*	*	*	–	–	–	1	100,0	50,0	–	–	–	1	4
	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	8
CHAI	1	100,0	33,3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	3
	*	*	*	*	*	*	12	100,0	100,0	4	100,0	100,0	16	67
COF	4	8,9	6,2	4	80,0	57,1	5	83,3	83,3	4	100,0	100,0	17	82
	73	7,0	5,6	35	40,2	36,1	29	30,5	28,4	15	18,8	15,0	152	1603
DOR	2	66,7	66,7	1	100,0	100,0	1	100,0	100,0	1	50,0	50,0	5	7
	6	66,7	27,3	14	70,0	63,6	9	90,0	69,2	5	71,4	26,3	34	76
GGH	5	29,4	26,3	2	100,0	100,0	7	100,0	100,0	1	100,0	100,0	15	29
	23	9,2	7,0	17	33,3	25,0	73	97,3	93,8	14	100,0	94,3	127	490
KAM	1	25,0	7,7	*	*	*	2	100,0	100,0	*	*	*	3	18
	7	22,6	8,3	6	75,0	27,3	8	88,9	88,9	*	*	*	21	116
LE	2	66,7	50,0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2	4
	6	54,6	33,3	–	–	–	–	–	–	7	77,8	77,8	13	27
ML	26	40,6	32,5	9	69,2	64,3	4	100,0	100,0	12	100,0	100,0	51	110
	427	31,5	23,3	180	71,2	55,1	119	58,9	38,1	197	70,6	54,1	923	2835
OMSB	*	*	*	*	*	*	1	100,0	100,0	–	–	–	1	5
	1	9,1	7,1	1	50,0	16,7	1	100,0	100,0	*	*	*	3	24
OMSW	2	12,5	5,6	3	50,0	50,0	6	100,0	85,7	4	100,0	100,0	15	53
	30	49,2	11,7	17	48,6	27,4	3	100,0	60,0	12	42,1	40,0	62	353
RH	24	32,9	24,2	14	87,5	87,5	9	100,0	100,0	13	72,2	72,2	60	142
	245	21,8	9,8	107	52,7	33,6	73	46,8	34,5	118	56,5	46,1	543	3290
RPL	1	50,0	20,0	*	*	*	1	100,0	100,0	–	–	–	2	7
	3	8,6	3,0	1	14,3	14,3	4	28,6	22,2	2	22,2	20,0	10	85
SCB	1	50,0	33,3	*	*	*	1	50,0	33,3	1	100,0	100,0	3	8
	18	51,4	50,0	7	77,9	70,0	15	79,0	78,9	26	96,3	96,3	66	92
SHRO	14	66,7	43,8	*	*	*	5	50,0	50,0	3	37,5	33,3	22	52
	40	18,7	17,6	3	15,8	15,0	7	18,4	13,4	9	69,2	40,9	59	321
SKF	12	17,7	13,6	7	100,0	70,0	5	83,3	71,4	5	100,0	100,0	29	110
	124	14,6	10,3	22	33,9	28,6	35	26,7	24,8	36	27,7	25,4	217	1565
SOAY	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	7	100,0	100,0	–	–	–	–	–	–	3	100,0	100,0	10	10
SU	24	33,8	31,6	6	100,0	100,0	5	83,3	83,3	5	100,0	100,0	40	93
	53	8,5	7,0	12	17,7	16,9	20	27,8	22,2	21	37,0	29,6	106	991
TX	6	37,5	23,1	1	100,0	100,0	3	100,0	100,0	5	100,0	100,0	15	35
	24	21,6	7,9	14	73,7	37,8	15	68,2	60,0	17	85,0	70,8	70	389
WGH	1	100,0	50,0	–	–	–	–	–	–	1	100,0	100,0	2	3
	14	100,0	100,0	3	100,0	100,0	2	100,0	100,0	6	100,0	100,0	25	25
WKF	*	*	*	–	–	–	–	–	–	1	100,0	100,0	1	7
	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	64
ZA	–	–	–	*	*	*	–	–	–	–	–	–	0	2
	2	100,0	50,0	*	*	*	3	100,0	100,0	5	100,0	100,0	10	14

– keine Tiere in das Herdbuch aufgenommen

* nur nicht PrP-genotypisierte Tiere in das Herdbuch aufgenommen

Während – wie anhand von Tabelle 20 ersichtlich ist – bei Scottish Blackface (SCB) bereits im Jahrgang 2000 mit 33,3 % der Böcke (n = 1) bzw. 50,0 % der Schafe (n = 18) ein vergleichsweise hoher Prozentsatz der Herdbuchtiere in allen Betrieben PrP-genotypisiert war, begannen die Coburger Fuchsschafe (COF) mit 5,6 % weiblichen (n = 73) bzw. 6,2 % männlichen (n = 4) typisierten Herdbuchtieren. In den übrigen Rassen, die innerhalb jedes Jahres für Schafe und Böcke eine Herdbuchaufnahme veranlassten, lag der anfängliche Anteil an Böcken bekannten PrP-Genotyps mit Ausnahme der Kamerunschafe (KAM) und Weißen Ostfriesischen Milchschafe (OMSW) über dem der weiblichen Tiere. Die meisten PrP-genotypisierten Schafe wurden in den Jahren 1995 bis 2000 bei den Rassen Merinolandschaf (ML, n = 427), Rhönschaf (RH, n = 245) und Schwarzköpfiges Fleischschaf (SKF, n = 124) in das Herdbuch aufgenommen, bei den Böcken traf diese Aussage auf die Rassen Merinolandschaf (ML, n = 26), Rhönschaf (RH, n = 24) und Suffolk (SU, n = 24) zu. Das höchste PrP-Genotypisierungsniveau bei weiblichen Tieren im Jahrgang 2003 war mit 96,3 % (n = 26) bei der Rasse Scottish Blackface (SCB) festzustellen, das niedrigste mit 0 % (nur nicht PrP-genotypisierte Tiere aufgenommen) bei den Kamerunschafen. Kein Bock innerhalb dieses Herdbuchaufnahmejahrgangs war bei den Kamerunschafen (KAM) PrP-genotypisiert, gefolgt von den Rassen Shropshire (SHRO) mit 33,3 % bzw. n = 3, Dorper (DOR) mit 50 % bzw. n = 1 und Rhönschaf (RH) mit 72,2 % bzw. n = 13. Innerhalb der übrigen Rassen betrug das PrP-Genotypisierungsniveau der Böcke im Jahrgang 2003 100 %.

Deutliche Unterschiede zeigten sich, wenn man den Anteil PrP-genotypisierter Tiere an allen Tieren in typisierenden Betrieben mit dem Anteil an allen Tieren verglich, unabhängig davon, ob ihr Herkunftsbetrieb an der PrP-Genotypisierung teilnahm. Während auf Betrieben, die nicht PrP-genotypisieren ließen, kaum noch Böcke in das Herdbuch aufgenommen wurden (erkenntlich an identischen Zahlen für % ^t und % ^s), war dies innerhalb des Jahrgangs 2003 bei den weiblichen Tieren nur für Charollaischafe (CHAI), Leineschafe (LE), Scottish Blackface (SCB), Soay (SOAY), Weiße Gehörnte Heidschnucken (WGH) und Ungarische Zackelschafe (ZA) zu beobachten. In den übrigen Rassen war die Anzahl von weiblichen Herdbuchtieren unbekannten PrP-Genotyps von Betrieben, die nicht PrP-genotypisierten zum Teil recht hoch.

4.3 PrP-Genotypfrequenzen, Hardy-Weinberg-Gleichgewicht und Einteilung der PrP-Genotypen in Genotyp (G)-Klassen

Die PrP-Genotypfrequenzen mit Testergebnis über das Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichtes in den 12 Rassen sind in Tabelle 21 aufgezeigt. Abbildung 6 stellt die Aufteilung der Schafrassen auf die verschiedenen PrP-Genotypklassen G 1 – G 5 dar.

Wie anhand von Tabelle 21 ersichtlich ist, waren mit Ausnahme der homozygot ARQ tragenden Kamerunschafe (KAM) in allen Schafrassen mindestens vier PrP-Genotypen vorhanden. Die niedrigste Variabilität der PrP-Genotypen konnte bei der Rasse Dorper (DOR) mit vier PrP-Genotypen beobachtet werden, die größte in den Rassen Texel (TX) und Rhönschaf (RH) mit elf bzw. zehn PrP-Genotypen. Innerhalb der Rasse Dorper (DOR) war mit 66,7 % der höchste Anteil an Tieren festzustellen, die den PrP-Genotyp ARR/ARR trugen und somit in die Genotypklasse G1 einzuordnen waren (Abbildung 6). Die Grauen Gehörnten Heidschnucken (GGH) stellten – mit Ausnahme der Kamerunschafe – das gegenteilige Extrem dar, nur 1,4 % der Tiere waren für den ARR-Haplotyp reinerbig.

In vier Rassen konnte eine Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht festgestellt werden, wie aus Tabelle 21 zu entnehmen ist. Die Abweichung war innerhalb der Grauen Gehörnten Heidschnucken (GGH) und der Weißen Ostfriesischen Milchschafe (OMSW) signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %, innerhalb der Scottish Blackface (SCB) signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % und innerhalb der Merinolandschafe (ML) signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %.

Bei Betrachtung der Abbildung 6 wird deutlich, dass der höchste Prozentsatz an Tieren, die in den PrP-Genotypklassen G1, G2 oder G4 zu finden waren und somit mindestens einen ARR-Haplotyp innehatten, bei den Schwarzköpfigen Fleischschafen (SKF) beobachtet werden konnte (96,2 %), der geringste hingegen bei der Rasse Scottish Blackface (SCB) mit 27,5 %. Unter den Scottish Blackface zeigten sich auch die meisten Träger des VRQ-Haplotyps (17,5 %), erkenntlich an einer Einordnung in die Genotypklassen G4 oder G5. Weder einen ARR-Haplotyp noch einen VRQ-Haplotyp wiesen Kamerunschafe (KAM) auf, sie besetzten zu 100 % die Genotypklasse G3.

Tabelle 21: Tierzahlen (n), PrP-Genotypfrequenzen (%) und das Testergebnis über das Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichtes

Rasse	n	ARR/ ARR	ARR/ ARQ	ARR/ AHQ	ARR/ ARH	ARQ/ ARQ	ARQ/ AHQ	ARQ/ ARH	ARQ/ ARH	AHQ/ AHQ	AHQ/ ARH	ARR/ VRQ	VRQ/ ARQ	VRQ/ AHQ	VRQ/ VRQ
COF	296	24,3	48,3	1,0	0,7	23,0	0,7	0,3	0,0	0,0	0,0	0,3	1,4	0,0	0,0
DOR	84	66,7	23,8	0,0	0,0	6,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,6	0,0	0,0	0,0
GGH *	277	1,4	24,2	4,0	0,0	56,3	11,6	0,0	0,0	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
KAM	47	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
ML ***	2134	4,3	32,2	9,2	0,4	30,0	21,0	0,7	0,0	2,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
OMSW *	140	5,0	15,7	15,0	0,0	22,9	37,1	0,0	0,0	4,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
RH	1026	44,9	30,6	1,1	11,6	4,3	0,0	3,6	0,0	0,0	0,1	1,2	1,0	0,0	0,0
SCB **	69	2,9	15,9	5,8	0,0	36,2	13,0	0,0	0,0	8,7	0,0	2,9	8,7	1,5	4,4
SHRO	142	9,2	21,8	20,4	0,0	14,8	26,1	0,0	0,0	7,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
SKF	410	56,6	39,0	0,2	0,2	3,4	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0
SU	262	41,6	44,7	0,0	1,5	11,1	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0
TX	161	32,9	40,4	5,6	6,8	3,7	1,2	1,9	0,0	0,0	0,6	5,0	1,2	0,0	0,6

* = Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

** = Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %

*** = Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %

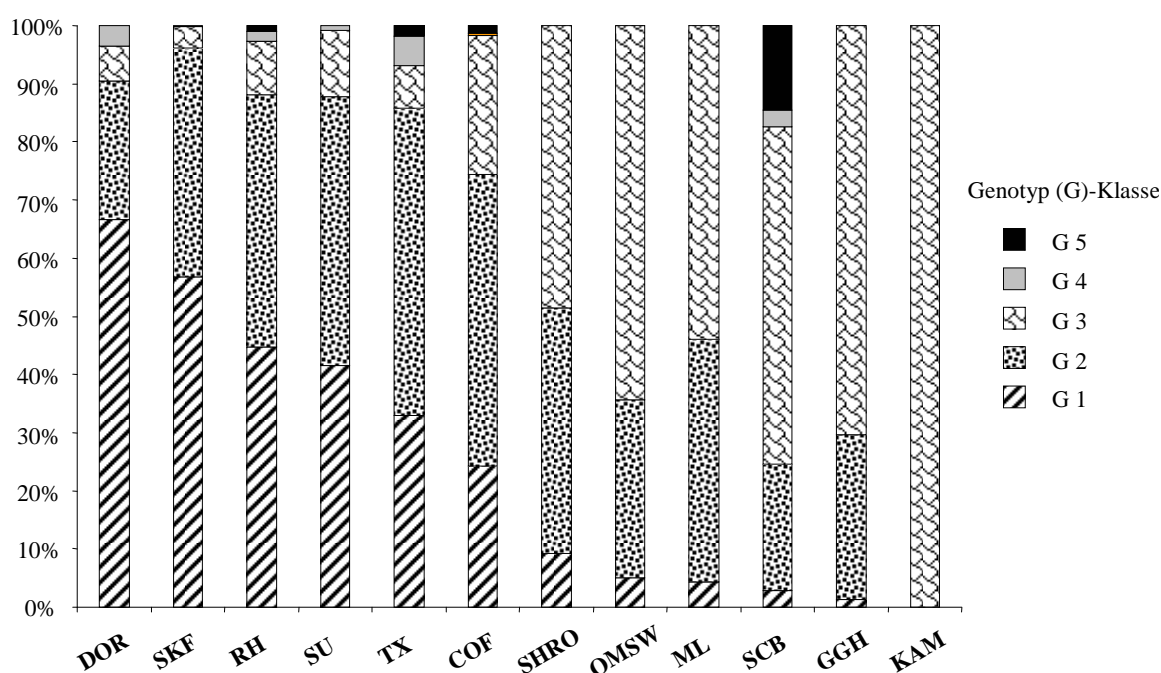


Abbildung 6: Rassespezifische Verteilung der PrP-Genotypen auf die verschiedenen Genotyp (G)-Klassen

4.4 PrP-Haplotypfrequenzen

Das Vorkommen der PrP-Haplotypen ARR, ARQ, AHQ, ARH und VRQ und deren Frequenz variierte stark zwischen den zwölf Rassen (Tabelle 22).

Lediglich in den Rassen Coburger Fuchsschaf (COF), Rhönschaf (RH), Schwarzköpfiges Fleischschaf (SKF) und Texel (TX) konnten alle fünf PrP-Haplotypen nachgewiesen werden. Die Kamerunschafe (KAM) stellten die einzige Rasse mit nur einem PrP-Haplotyp (ARQ) dar.

Der ARR-Haplotyp war wie auch der Haplotyp ARQ in jeder der übrigen elf Rassen vertreten, wobei die Frequenzen des ARR-Haplotyps von 15,2 % in der Rasse Scottish Blackface (SCB) bis 80,4 % bei den Dorper (DOR) reichten. Die Rassen Dorper (DOR), Rhönschaf (RH), Schwarzköpfiges Fleischschaf (SKF), Suffolk (SU) und Texel (TX) wiesen eine ARR-Haplotypfrequenz von über 50 % auf.

Der Haplotyp AHQ konnte bei den Rassen Dorper (DOR) und Suffolk (SU) nicht beobachtet werden. Frequenzen über 30 % wiesen nur die Rassen Weißes Ostfriesisches Milchschaaf (OMSW) und Shropshire (SHRO) auf.

ARH wurde weder bei den Dorper (DOR), noch bei den Grauen Gehörnten Heidschnucken (GGH), den Weißen Ostfriesischen Milchschaafen (OMSW), den Scottish Blackface (SCB) oder

Shropshire (SHRO) gefunden, die Rasse mit der höchsten Frequenz für diesen Haplotyp war das Rhönschaf (8,8 %).

VRQ fehlte der Grauen Gehörnten Heidschnucke (GGH), dem Merinolandschaf (ML), dem Weißen Ostfriesischen Milchschaft (OMSW) und der Rasse Shropshire (SHRO), in den übrigen Rassen beliefen sich die Frequenzen auf unter 4 %. Tiere der Rasse Scottish Blackface (SCB) stellten mit einer VRQ-Frequenz von 10,9 % eine Ausnahme dar.

Tabelle 22: Tierzahlen (n) und Frequenzen (%) der PrP-Haplotypen ARR, ARQ, AHQ, ARH und VRQ nach Rassen

Rasse	n	ARR	ARQ	AHQ	ARH	VRQ
COF	296	49,5	48,4	0,8	0,5	0,8
DOR	84	80,4	17,8	0,0	0,0	1,8
GGH	277	15,5	74,2	10,3	0,0	0,0
KAM	47	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0
ML	2134	25,2	56,9	17,2	0,7	0,0
OMSW	140	20,4	49,2	30,4	0,0	0,0
RH	1026	67,4	21,9	0,6	8,8	1,3
SCB	69	15,2	55,1	18,8	0,0	10,9
SHRO	142	30,3	38,7	31,0	0,0	0,0
SKF	410	76,5	23,1	0,2	0,1	0,1
SU	262	65,1	33,5	0,0	1,0	0,4
TX	161	61,8	26,1	3,7	4,7	3,7

4.5 Veränderung der ARR-Haplotypfrequenz in den Geburtsjahrgängen 1999 bis 2004

Tabelle 23 gibt die Anzahl der ARR-Haplotypen und der PrP-Haplotypen insgesamt für jeden der Geburtsjahrgänge 1999 bis 2004 für die Rassen Coburger Fuchsschaf, Graue Gehörnte Heidschnucke, Merinolandschaf, Rhönschaf, Weißes Ostfriesisches Milchschaft, Shropshire, Schwarzköpfiges Fleischschaf, Suffolk und Texel an.

Bei Betrachtung von Tabelle 23 ist erkennbar, dass innerhalb der Geburtsjahrgänge 1999 bis 2004 die Anzahl der PrP-Haplotypen (ges.) je nach Rasse stark variierte. Bei den Merinolandschafen (ML) standen durchweg die meisten PrP-genotypisierten Tiere zur Verfügung (erkenntlich an den höchsten Zahlen für ges.), am geringsten war der Geburtsjahrgang 1999 von PrP-genotypisierten Grauen Gehörnten Heidschnucken besetzt, in den Jahrgängen 2000, 2002 und 2003 wurden bei den Weißen Ostfriesischen Milchschaften (OMSW) die wenigsten PrP-genotypisierten Tiere geboren. In den Jahrgängen 2001 und 2004 traf dies für die Rasse Shropshire (SHRO) zu, wobei die Tiere des Geburtsjahrgangs 2001 in den Geburtsjahrgang 2002 integriert wurden.

Tabelle 23: Anzahl der ARR-Haplotypen (ARR) und Anzahl der PrP-Haplotypen (ges.) innerhalb der Geburtsjahrgänge 1999 bis 2004

Rasse	1999		2000		2001		2002		2003		2004	
	ARR	ges.	ARR	ges.	ARR	ges.	ARR	ges.	ARR	ges.	ARR	ges.
COF	49	90	44	86	37	70	46	88	70	152	45	102
GGH	2	34	3	22	7	42	17	172	11	78	44	198
ML	73	678	31	380	34	300	59	326	250	1100	625	1478
OMSW	2	56	2	20	1	32	8	30	12	30	24	92
RH	279	434	94	144	161	232	140	210	371	514	335	514
SHRO	11	70	7	32	*	*	13	34	9	60	44	80
SKF	150	236	38	46	41	54	72	96	140	166	179	212
SU	58	108	26	52	26	40	45	66	72	102	110	150
TX	14	36	13	24	15	30	20	36	33	48	86	124

* in 2002 enthalten

Anhand Abbildung 7 wird die Veränderung des prozentualen Anteils des ARR-Haplotyps im Laufe der Geburtsjahrgänge 1999 bis 2004 aufgezeigt.

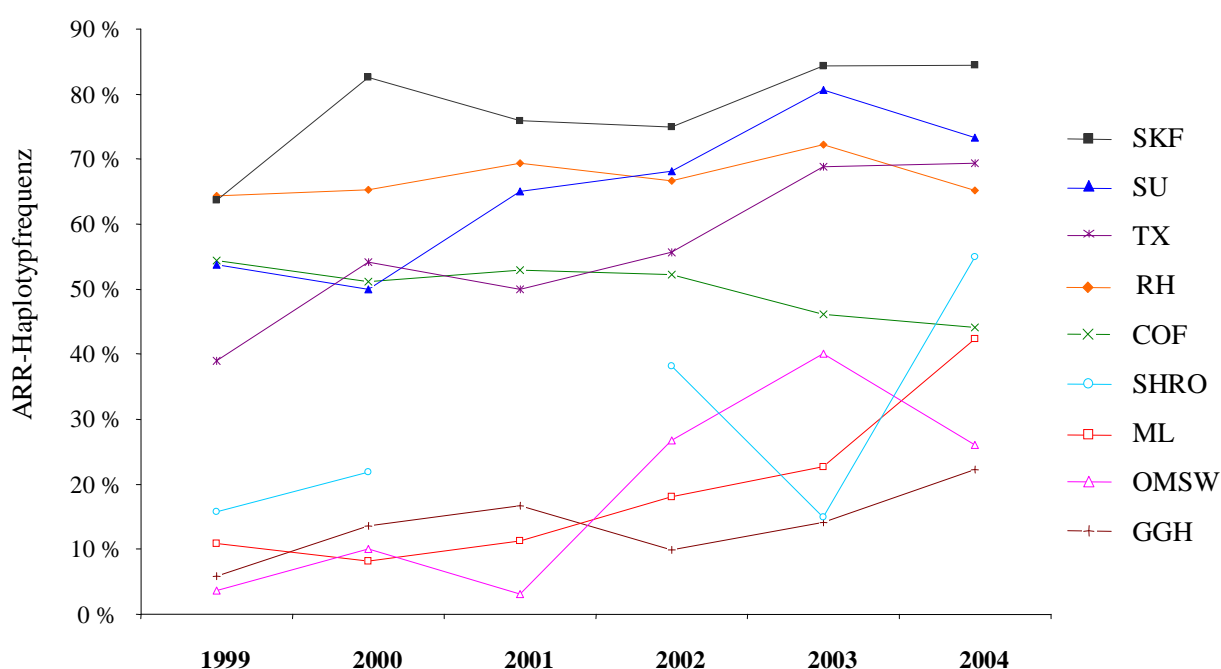


Abbildung 7: Entwicklung der ARR-Haplotypfrequenz (%) verschiedener Rassen in den Geburtsjahrgängen 1999 bis 2004

Wie aus Abbildung 7 hervorgeht, war bei den Coburger Fuchsschafen (COF) als einziger Rasse eine kontinuierliche Verringerung der ARR-Haplotypfrequenz über die Geburtsjahrgänge 1999 bis 2004 festzustellen. Ein stetiger Anstieg der ARR-Haplotypfrequenzen konnte mit einem

kurzfristigen Rückgang in einem der Geburtsjahre bei den Rassen Texel (TX), Merinolandschaf (ML) und Shropshire (SHRO) beobachtet werden. Als zweigipflig läßt sich der Verlauf der ARR-Haplotypfrequenz bei den Schwarzköpfigen Fleischschafen (SKF) und den Grauen Gehörnten Heidschnucken (GGH) beschreiben. In diesen beiden Rassen war die Frequenz geprägt von einem verglichen mit Folgejahrgängen niedrigeren Beginn im ersten Geburtsjahrgang, gefolgt von einem Anstieg über ein oder zwei Jahrgänge, worauf sich wiederum ein bis zwei Jahre mit niedrigerer ARR-Frequenz anschlossen, bevor die Frequenz im letzten Geburtsjahrgang die höchsten Werte erreichte. Ähnlich war der Frequenzverlauf bei den Rhönschafen (RH), den Weißen Ostfriesischen Milchschaften (OMSW) und der Rasse Suffolk (SU), jedoch belief sich das Maximum des ARR-Haplotyps auf den vorletzten in die Berechnung einbezogenen Geburtsjahrgang, wobei die ARR-Frequenz des Geburtsjahres 2004 bei den Rhönschafen beinahe die Werte des Geburtsjahrganges 1999 erreichte.

4.6 Bonitierungsmerkmale

4.6.1 Mittelwerte und Standardabweichungen

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der im Rahmen der Herdbuchaufnahme bzw. Körung in den Jahren 1995 bis einschließlich 2004 bewerteten Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung sind in Tabelle 24 dargestellt.

Während Coburger Fuchsschafe (COF) in allen bonitierten Merkmalen die geringsten Noten erhalten, dominieren Texelschafe (TX) in allen Parametern. Die geringsten Differenzen zwischen den Rassen sind in der Beurteilung der Wolle zu finden (0,56 Punkte), die höchsten hingegen in der Bewertung der Bemuskelung mit 0,89 Punkten.

Tabelle 24: Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (Std) der Merkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung für hessische Herdbuchtiere verschiedener Rassen sowie die jeweils zugrunde liegenden Tierzahlen (n)

Rasse	Wolle			Exterieur			Bemuskelung		
	n	\bar{x}	Std	n	\bar{x}	Std	n	\bar{x}	Std
COF	1361	6,74	0,817	1360	6,73	0,756	1358	6,82	0,791
GGH	407	6,78	0,811	406	6,95	0,781	133	7,10	0,650
ML	2255	7,11	0,672	2256	7,26	0,630	2260	7,31	0,640
OMSW	161	6,99	0,690	161	6,91	0,733	132	6,93	0,692
RH	1867	7,07	0,700	1863	7,09	0,742	1859	7,21	0,691
SHRO	307	6,87	0,737	309	6,95	0,744	307	6,99	0,728
SKF	1283	7,15	0,700	1283	7,21	0,678	1268	7,39	0,601
SU	900	7,10	0,716	895	7,26	0,645	892	7,39	0,597
TX	196	7,30	0,636	197	7,52	0,540	196	7,71	0,466

4.6.2 PrP-Klassenverteilung

In Abbildung 8 ist die geschlechtsspezifische Verteilung der Herdbuchtiere innerhalb der Rassen Coburger Fuchsschaf (COF), Graue Gehörnte Heidschnucke (GGH), Merinolandschaf (ML), Weißes Ostfriesisches Milchschaaf (OMSW), Rhönschaf (RH), Shropshire (SHRO), Schwarzköpfiges Fleischschaf (SKF), Suffolk (SU) und Texel (TX) auf die PrP-Klassen ARR/ARR (ohne die Rassen Graue Gehörnte Heidschnucke, Merinolandschaf, Weißes Ostfriesisches Milchschaaf und Shropshire), ARR/XXX, XXX/XXX (ohne Böcke der Rassen Coburger Fuchsschaf, Rhönschaf, Schwarzköpfiges Fleischschaf, Suffolk und Texel) und n. g. (unbekannter PrP-Genotyp) dargestellt.

In allen Rassen war die Klasse der Tiere unbekannten PrP-Genotyps (n. g.) bei den Böcken deutlich schwächer besetzt als bei den weiblichen Herdbuchtieren. Folglich war auch ein wesentlich

höherer Anteil der Böcke in die Klassen mit einem oder zwei ARR-Haplotypen für die entsprechenden Rassen einzuordnen als dies bei den weiblichen Tieren der Fall war. Lediglich bei den Weißen Ostfriesischen Milchschaften (OMSW) erwies sich der Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Tieren in Bezug auf den Prozentsatz der PrP-genotypisierten Tiere als sehr gering.

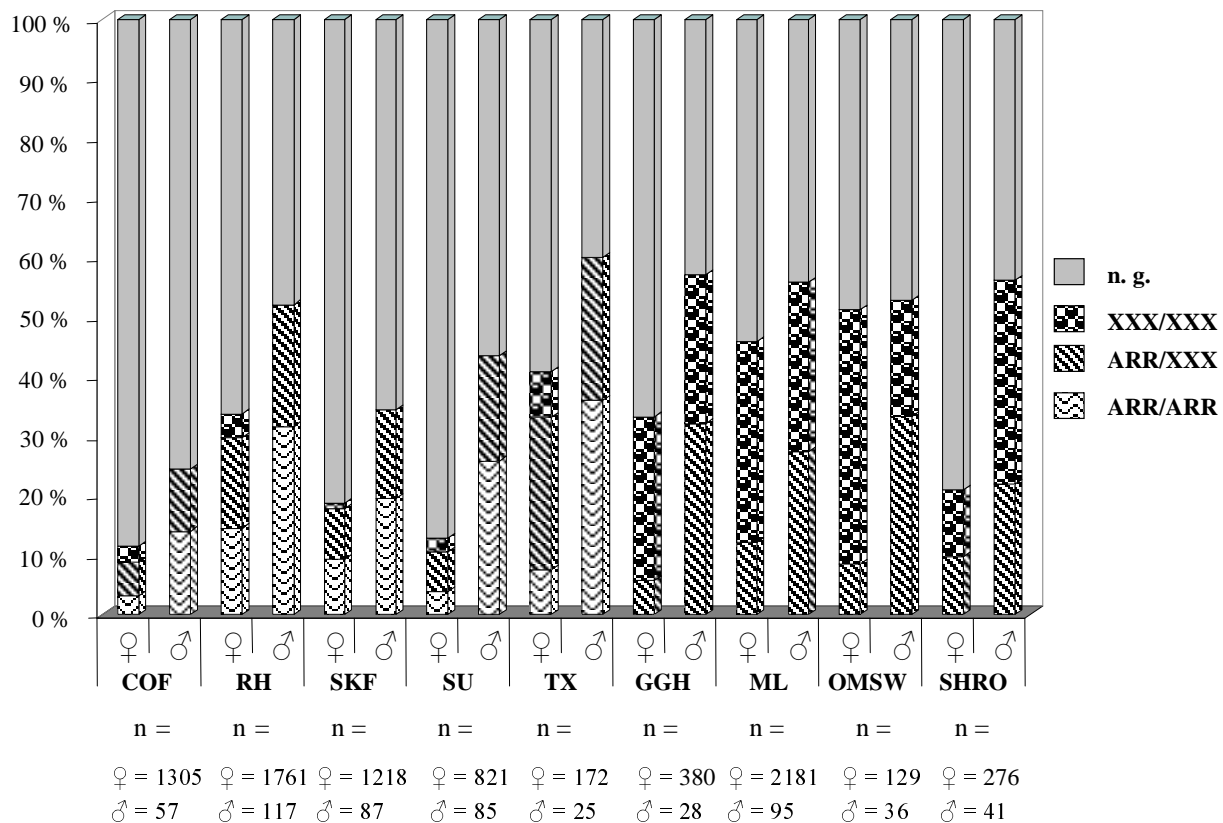


Abbildung 8: Geschlechtsspezifische Verteilung und Anzahl der Herdbuchtiere auf die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. für die Merkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung

4.6.3 Assoziationsstudien für die Merkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung

In Tabelle 25 ist die Signifikanz der im Modell Bonitierungsmerkmale untersuchten Einflussfaktoren auf die Parameter Wolle, Exterieur und Bemuskelung dargelegt.

Tabelle 25: Signifikanzen der Einflussfaktoren Rasse, PrP-Klasse, Interaktion Rasse x PrP-Klasse, Geburtstyp, Jahr der Herdbuchaufnahme bzw. Körung und Betriebe innerhalb Rasse auf die Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung der verschiedenen Berechnungsmodelle

Einflussfaktor	Berechnungsmodell	Wolle (Punkte)	Exterieur (Punkte)	Bemuskelung (Punkte)
Rasse	♂ Rassegruppe 1 ^{a)}	n. s.	n. s.	**
	♀ Rassegruppe 1 ^{b)}	**	***	**
	♂ Rassegruppe 2 ^{c)}	*	**	*
	♀ Rassegruppe 2 ^{d)}	*	n. s.	n. s.
PrP-Klasse	♂ Rassegruppe 1 ^{a)}	n. s.	n. s.	n. s.
	♀ Rassegruppe 1 ^{b)}	n. s.	**	n. s.
	♂ Rassegruppe 2 ^{c)}	n. s.	n. s.	n. s.
	♀ Rassegruppe 2 ^{d)}	n. s.	n. s.	n. s.
Interaktion Rasse x PrP-Klasse	♂ Rassegruppe 1 ^{a)}	n. s.	n. s.	n. s.
	♀ Rassegruppe 1 ^{b)}	n. s.	n. s.	n. s.
	♂ Rassegruppe 2 ^{c)}	n. s.	n. s.	n. s.
	♀ Rassegruppe 2 ^{d)}	n. s.	n. s.	n. s.
Geburtstyp	♂ Rassegruppe 1 ^{a)}	n. s.	n. s.	n. s.
	♀ Rassegruppe 1 ^{b)}	*	**	***
	♂ Rassegruppe 2 ^{c)}	n. s.	n. s.	n. s.
	♀ Rassegruppe 2 ^{d)}	n. s.	n. s.	**
Jahr der Herdbuchaufnahme bzw. Körung	♂ Rassegruppe 1 ^{a)}	n. s.	n. s.	n. s.
	♀ Rassegruppe 1 ^{b)}	**	n. s.	**
	♂ Rassegruppe 2 ^{c)}	n. s.	n. s.	n. s.
	♀ Rassegruppe 2 ^{d)}	***	***	***
Betriebe innerhalb Rasse	♀ Rassegruppe 1 ^{b)}	***	***	***
	♀ Rassegruppe 2 ^{d)}	***	***	***

a) = männliche Herdbuchtiere der Rassen COF, RH, SKF, SU und TX, ohne PrP-Klasse XXX/XXX

b) = weibliche Herdbuchtiere der Rassen COF, RH, SKF, SU und TX

c) = männliche Herdbuchtiere der Rassen GGH, ML, OMSW und SHRO

d) = weibliche Herdbuchtiere der Rassen GGH, ML, OMSW und SHRO

n. s. = nicht signifikant

* = signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

** = signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %

*** = signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %

Wie aus Tabelle 25 hervorgeht, erwies sich der Einfluss der Rasse auf alle bonitierten Merkmale bei weiblichen Herdbuchtieren der Rassegruppe 1 sowie bei Böcken der Rassegruppe 2 als signifikant.

Die PrP-Klasse zeigte lediglich für das Exterieur der weiblichen Herdbuchtiere in Rassegruppe 1 einen signifikanten Effekt, während sich der Einfluss von Interaktion Rasse x PrP-Klasse in keiner Rassegruppe auf keines der untersuchten Merkmale als signifikant erwies.

Der Geburtstyp zeigte bei weiblichen Tieren der Rassen Coburger Fuchsschaf, Rhönschaf, Schwarzköpfiges Fleischschaf, Suffolk und Texel auf alle im Rahmen der Herdbuchaufnahme

beurteilten Merkmale einen signifikanten Einfluss, bei weiblichen Herdbuchschafen der Rassen Graue Gehörnte Heidschnucke, Merinolandschaf, Weißes Ostfriesisches Milchschaaf und Shropshire auf die Bemuskelung. Einheitliche Tendenzen waren bei allen Datensätzen festzustellen, wobei die Einlinge stets höhere Beurteilungen erhielten als Tiere, die aus Mehrlingsgeburten stammten.

Signifikant wurden Wolle und Bemuskelung von dem Jahr der Herdbuchaufnahme bei weiblichen Tieren der Rassegruppe 1 beeinflusst, innerhalb der Herdbuchschafe aus Rassegruppe 2 war der Einfluss dieses Effektes auf alle bonitierten Merkmale höchst signifikant.

Ebenfalls ein höchst signifikanter Einfluss ging von den Betrieben innerhalb Rassen bei weiblichen Herdbuchtieren beider Rassegruppen auf alle bonitierten Merkmale aus.

4.6.3.1 Einfluss der Rasse

Die geschätzten LSQ-Mittelwerte und Standardfehler der Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung für den Einflussfaktor Rasse sind getrennt nach dem jeweils zugrunde liegenden Datensatz in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) des Einflussfaktors Rasse für die Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung in den Rassegruppen 1 und 2 getrennt nach Geschlecht

Datensatz	Rasse	Wolle		Exterieur		Bemuskelung	
		LSM	SE	LSM	SE	LSM	SE
♂ Rassegruppe 1 ^{a)}	COF	7,18	0,114	7,15	0,112	7,20	0,101
	RH	7,33	0,068	7,33	0,067	7,47	0,062
	SKF	7,45	0,083	7,43	0,083	7,72	0,075
	SU	7,27	0,084	7,25	0,083	7,55	0,080
	TX	7,23	0,126	7,55	0,124	7,57	0,114
♀ Rassegruppe 1 ^{b)}	COF	6,84	0,072	6,98	0,069	7,18	0,064
	RH	7,13	0,051	7,09	0,049	7,21	0,046
	SKF	7,17	0,061	7,30	0,059	7,45	0,055
	SU	7,17	0,077	7,54	0,074	7,53	0,069
	TX	7,36	0,082	7,54	0,079	7,73	0,073
♂ Rassegruppe 2 ^{c)}	GGH	7,52	0,136	7,60	0,126	7,06	0,172
	ML	7,39	0,082	7,17	0,075	7,58	0,070
	OMSW	7,08	0,126	7,44	0,117	7,39	0,121
	SHRO	7,12	0,140	7,08	0,129	7,23	0,118
♀ Rassegruppe 2 ^{d)}	GGH	6,95	0,102	7,12	0,091	7,14	0,126
	ML	7,18	0,029	7,28	0,026	7,28	0,026
	OMSW	6,88	0,119	7,06	0,107	6,99	0,108
	SHRO	6,94	0,104	7,04	0,094	7,10	0,094

a) = männliche Herdbuchtiere mit PrP-Klasse ARR/ARR, ohne XXX/XXX

b) = weibliche Herdbuchtiere mit PrP-Klasse ARR/ARR

c) = männliche Herdbuchtiere ohne PrP-Klasse ARR/ARR

d) = weibliche Herdbuchtiere ohne PrP-Klasse ARR/ARR

Anhand von Tabelle 26 wird ersichtlich, dass innerhalb der Rassegruppe 1 Texelböcke (TX) das beste Exterieur erzielten und Wolle und Bemuskelung bei Böcken der Schwarzköpfigen Fleischschafe (SKF) mit den höchsten Noten honoriert wurden, während weibliche Texelschafe (TX) in allen bewerteten Merkmalen die höchsten Punktzahlen erreichten. Die niedrigsten Bewertungen für alle bonitierten Parameter erhielten sowohl die männlichen als auch die weiblichen Coburger Fuchsschafe (COF), wobei die Unterschiede zum Teil sehr gering waren.

Bei der Rassegruppe 2 erzielten innerhalb der männlichen Tiere Heidschnuckenböcke (GGH) sowohl die höchsten Wolle- und Exterieurbeurteilungen, hingegen die geringste Bemuskelungsnote. Für das Merkmal Bemuskelung dominierten Merinolandschaftböcke (ML). Bei den Herdbuchschafen konnten die höchsten Bewertungen für alle drei Merkmale bei den Merinolandschafen (ML) beobachtet werden, während Weiße Ostfriesische Milchschafe (OMSW) die niedrigsten Werte für Wolle und Bemuskelung aufwiesen.

Mit wenigen Ausnahmen erreichten männliche Tiere für die bonitierten Merkmale bessere Bewertungen als ihre weiblichen Rassenvertreter.

4.6.3.2 Einfluss der PrP-Klasse

Tabelle 27 enthält die LSQ-Mittelwerte der bonitierten Merkmale für den Effekt der PrP-Klasse in den jeweils berechneten Modellen.

Tabelle 27: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) des Einflussfaktors PrP-Klasse für die Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung in den Rassegruppen 1 und 2 getrennt nach Geschlecht, mit Tierzahl (n) in den PrP-Klassen

Rasse- gruppe	PrP-Klasse	n	Wolle		Exterieur		Bemuskelung	
			LSM	SE	LSM	SE	LSM	SE
♂ 1 ^{a)}	ARR/ARR	93	7,33	0,086	7,39	0,084	7,49	0,078
	ARR/XXX	64	7,28	0,091	7,35	0,089	7,54	0,082
	XXX/XXX	–	nicht im Modell		nicht im Modell		nicht im Modell	
	n. g.	214	7,27	0,070	7,28	0,069	7,48	0,063
♀ 1 ^{b)}	ARR/ARR	455	7,17	0,060	7,34 ³⁾	0,058	7,49	0,054
	ARR/XXX	545	7,13	0,044	7,30 ⁴⁾	0,043	7,40	0,040
	XXX/XXX	149	7,13	0,078	7,34 ⁵⁾	0,075	7,40	0,070
	n. g.	4128	7,11	0,029	7,17	0,027	7,37	0,026
♂ 2 ^{c)}	ARR/XXX	56	7,23	0,133	7,27	0,123	7,29	0,128
	XXX/XXX	55	7,26	0,109	7,40	0,101	7,38	0,114
	n. g.	89	7,34	0,091	7,30	0,084	7,27	0,105
♀ 2 ^{d)}	ARR/XXX	327	7,07	0,088	7,10	0,079	7,11	0,099
	XXX/XXX	925	6,94	0,063	7,18	0,057	7,18	0,063
	n. g.	1714	6,94	0,054	7,10	0,049	7,09	0,054

a) männliche Herdbuchtiere der Rassen COF, RH, SKF, SU und TX

b) weibliche Herdbuchtiere der Rassen COF, RH, SKF, SU und TX

c) männliche Herdbuchtiere der Rassen GGH, ML, OMSW und SHRO

d) weibliche Herdbuchtiere der Rassen GGH, ML, OMSW und SHRO

3) Differenz von ARR/ARR zu n. g. signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %

4) Differenz von ARR/XXX zu n. g. signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %

5) Differenz von XXX/XXX zu n. g. signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %

Wie aus Tabelle 27 hervorgeht, waren die Differenzen zwischen den einzelnen PrP-Klassen in jedem berechneten Datensatz sehr gering, sie beliefen sich maximal auf 0,17 Punkte.

Innerhalb der Bonitierungen hatte die PrP-Klasse lediglich bei weiblichen Herdbuchtieren der Rassegruppe 1 auf die Beurteilung des Exterieur einen signifikanten Einfluss ($p \leq 0,01$). Dies ergab sich aus der niedrigen Exterieurnote der nicht PrP-genotypisierten Tiere, die signifikante Differenzen zu jeder der anderen drei PrP-Klassen aufwiesen.

Tendenziell erreichte bei den Rassen der Rassegruppe 1 die Klasse unbekannter PrP-Genotypzusammensetzung sowohl bei den männlichen als auch den weiblichen Herdbuchtieren für die bonitierten Merkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung durchweg die niedrigsten Bewertungen. Böcke mit zwei ARR-Haplotypen rangierten für die Wolle und die äußere Erscheinung an erster Stelle, Böcke mit einem ARR-Haplotyp erhielten die höchste Beurteilung in der Bemuskelung. Bei den weiblichen Herdbuchtieren rangierten Schafe des PrP-Genotyps ARR/ARR in allen bonitierten Merkmalen vor den übrigen PrP-Klassen. Ein Unterschied zwischen weiblichen Tieren mit einem und keinem ARR-Haplotyp zeigte sich nur für die Bewertung des

Exterieur, wobei Tiere der Klasse XXX/XXX geringfügig, jedoch nicht signifikant bessere Noten aufwiesen.

Bei Rassen der Rassegruppe 2 zeigte sich, dass in beiden Geschlechtern Tiere ohne ARR-Haplotyp hinsichtlich Exterieur und Bemuskelung tendenziell am besten bewertet wurden. Nicht PrP-genotypisierte Böcke dieser Rassen erhielten die höchsten Wollnoten. ARR tragende Böcke erreichten die geringsten Bewertungen für die Wollqualität und auch die äußere Erscheinung. Bei weiblichen Herdbuchtieren konnten die höchsten Wollbeurteilungen, aber auch das schlechteste Exterieur verzeichnet werden, sofern sie den ARR-Haplotyp mischerbig trugen. Dies war jedoch keineswegs signifikant.

4.6.3.3 Einfluss der Interaktion Rasse x PrP-Klasse

Die LSQ-Mittelwerte der PrP-Klassen innerhalb Rasse und Geschlecht für die bonitierten Merkmale sind in Anhangstabelle A dargestellt.

Bei Betrachtung der Interaktion Rasse x PrP-Klasse konnten unterschiedliche Rangierungen der PrP-Klassen in den Rassen aufgezeigt werden, woraus aber keine Signifikanz resultierte. Die Differenzen zwischen den einzelnen PrP-Klassen schwankten je nach Rasse und Datensatz zwischen 0,02 und maximal 0,45 Punkten.

4.7 Fruchtbarkeitsmerkmale

4.7.1 Mittelwerte und Standardabweichungen

Tabelle 28 gibt Mittelwerte und Standardabweichungen der Fruchtbarkeitsparameter für den Ablammzeitraum 1997 bis 2005 wieder.

Tabelle 28: Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (Std) der Merkmale frühes Erstlammalter (ELA 1), spätes Erstlammalter (ELA 2), durchschnittliche Zwischenlammzeit (ZLZ), Anzahl der geborenen, der verendeten und der aufgezogenen Lämmer sowie der Aufzuchtziffer je Ablammung und das durchschnittliche (\emptyset) Geburtsgewicht nach Rassen sowie die Anzahl der Ablammungen (n)

Merkmal		COF	GGH	ML	OMSW	RH	SHRO	SKF	SU	TX
ELA 1 (301-550 Tage)	n	88	41	683	100	178	40	363	388	150
	\bar{x}	417	384	463	401	444	400	437	426	399
	Std	49,2	32,2	48,1	38,9	50,5	36,6	51,7	46,9	28,4
ELA 2 (551-1000 Tage)	n	172	192	920	20	526	48	555	145	2
	\bar{x}	713	747	723	729	735	734	731	718	697
	Std	58,3	39,1	88,5	41,6	58,9	40,7	68,3	66,2	2,1
ZLZ (171-750 Tage)	n	636	614	6632	367	2301	194	4179	2145	361
	\bar{x}	337	383	333	345	361	365	348	349	349
	Std	79,8	87,2	93,6	62,4	82,0	74,2	88,6	71,4	40,2
Lämmer geboren	n	948	923	8475	498	3153	292	5251	2735	526
	\bar{x}	1,52	1,30	1,72	1,95	1,55	1,40	1,64	1,72	1,89
	Std	0,565	0,479	0,579	0,672	0,550	0,505	0,562	0,561	0,536
Lämmer verendet	n	948	923	8475	498	3153	292	5251	2735	526
	\bar{x}	0,14	0,05	0,16	0,14	0,15	0,23	0,14	0,09	0,12
	Std	0,402	0,233	0,440	0,437	0,421	0,510	0,394	0,356	0,366
Lämmer aufgezogen	n	948	923	8475	498	3153	292	5251	2735	526
	\bar{x}	1,38	1,26	1,55	1,81	1,40	1,17	1,51	1,63	1,77
	Std	0,599	0,527	0,634	0,751	0,605	0,613	0,606	0,592	0,610
Aufzucht-ziffer (%)	n	948	923	8472	498	3153	292	5251	2735	526
	\bar{x}	92,0	96,1	91,4	93,2	91,1	84,9	92,6	95,3	93,7
	Std	23,75	18,97	23,48	22,19	24,77	33,17	21,84	17,57	19,27
\emptyset Geburtsgewicht (kg)	n	–	–	2560	–	1044	–	–	–	–
	\bar{x}	–	–	5,35	–	4,32	–	–	–	–
	Std	–	–	0,974	–	0,859	–	–	–	–

Tabelle 28 zeigt, dass Graue Gehörnte Heidschnucken (GGH) das früheste Erstlammalter 1 und – worunter die Mehrzahl der erstablammenden Schafe dieser Rasse fiel – das späteste Erstlammalter 2 hatten. Ebenso waren in dieser Rasse die geringste Zahl an geborenen Lämmern, aber auch die wenigsten verendeten Lämmer festzustellen, was sich in der höchsten Aufzuchtziffer widerspiegelte. Merinolandschafe (ML) präsentierten sich als die Rasse mit den beiden am dichtesten beieinander liegenden Werten für das frühe und das späte Erstlammalter und mit der kürzesten durchschnittlichen Zwischenlammzeit. Bei den Weißen Ostfriesischen Milchschaften

(OMSW) lammten die meisten Tiere in der Zeitspanne des frühen Erstlammalters, innerhalb dieser Rasse waren auch die meisten geborenen und aufgezogenen Lämmer je Lammung zu verzeichnen. Die höchste Zahl an verendeten Lämmern und somit die niedrigste Aufzuchtziffer konnte bei der Rasse Shropshire (SHRO) beobachtet werden. Mit Ausnahme von zwei Tieren lammten alle Texelschafe (TX) erstmalig innerhalb von 301 bis 550 Tagen.

4.7.2 PrP-Klassenverteilung

In Abbildung 9 ist die Verteilung der Herdbuchmuttertiere selbst und der Ablammungen auf die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. dargestellt.

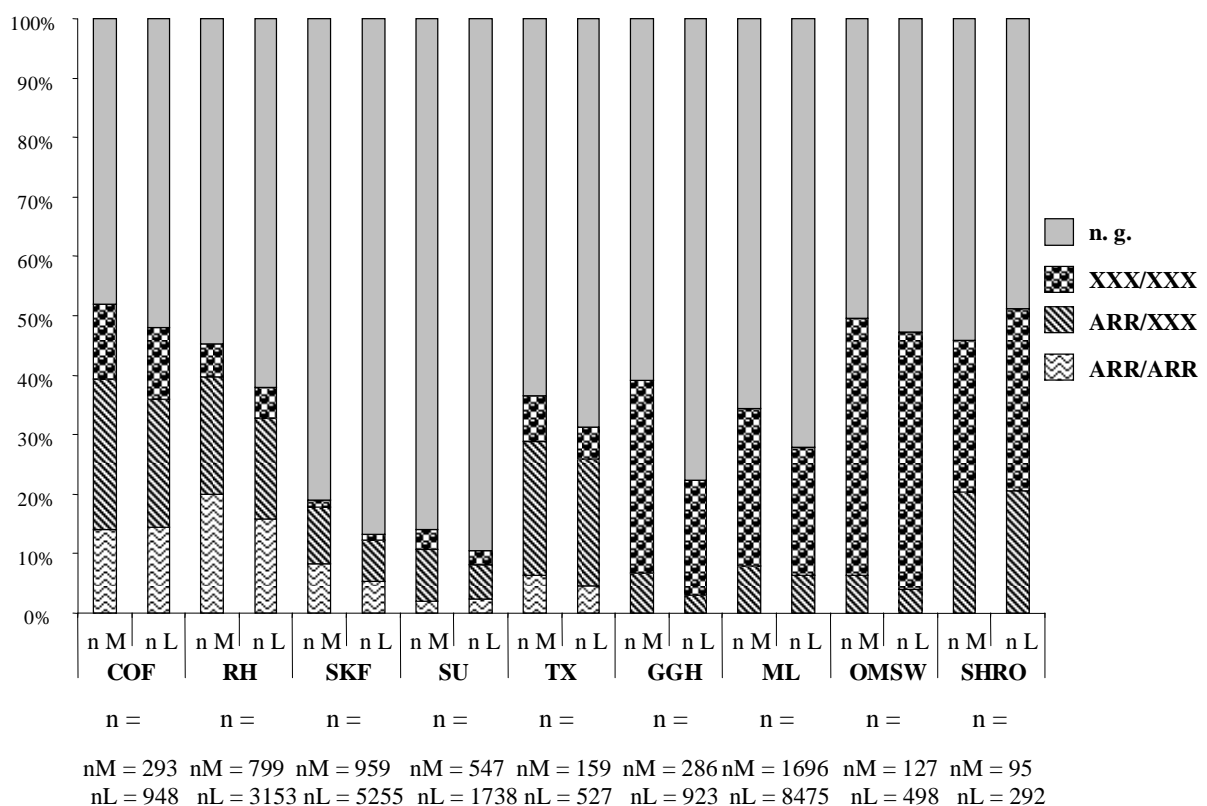


Abbildung 9: Verteilung der Herdbuchmuttertiere (n M) sowie ihrer Ablammungen (n L) auf die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g.

In allen Rassen mit Ausnahme der Schwarzköpfigen Fleischschafe (SKF) und Suffolk (SU) betrug der Anteil an Mutterschafen mit bekanntem PrP-Genotyp über 30 %, bei den Coburger Fuchsschafen (COF) und den Weißen Ostfriesischen Milchschaften (OMSW) über 50 %.

4.7.3 Assoziationsstudien für Fruchtbarkeitsmerkmale

Tabelle 29 stellt die Signifikanzen der Effekte dar, die für die Modellberechnung des frühen und späten Erstlammalters, der durchschnittlichen Zwischenlammzeit und der Anzahl der geborenen,

verendeten und aufgezogenen Lämmer je Ablammung sowie der Aufzuchtziffer herangezogen wurden.

Tabelle 29: Signifikanzen der Einflussfaktoren Rasse, PrP-Klasse, Interaktion Rasse x PrP-Klasse, Nummer der Ablammung, Ablammsaison und Betriebe innerhalb Rasse auf die Merkmale frühes und spätes Erstlammalter (ELA 1 bzw. ELA 2), durchschnittliche Zwischenlammzeit (ZLZ) sowie Anzahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer und Aufzuchtziffer je Ablammung für die Rassegruppen 1 und 2

Einfluss-Faktor	Rasse-gruppe	ELA 1	ELA 2	ZLZ	Lämmer geboren	Lämmer verendet	Lämmer aufgezogen	Aufzucht-ziffer
Rasse	1	***	*	n. s.	***	n. s.	***	n. s.
	2	***	n. s.	*	***	n. s.	***	n. s.
PrP-Klasse	1	n. s.	n. s.	*	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
	2	n. s.	n. s.	*	n. s.	***	*	***
Interaktion Rasse x PrP-Klasse	1	*	n.s	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
	2	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	*	n. s.	**
Nummer der Ablammung	1	—	—	n. s.	***	**	***	***
	2	—	—	***	***	***	***	***
Ablamm-Saison	1	***	***	***	***	***	***	**
	2	***	***	***	***	***	***	***
Betriebe innerhalb Rasse	1	***	***	***	***	***	***	***
	2	***	***	***	***	***	***	***

Rassegruppe 1 = Herdbuchmutterschafe der Rassen COF, RH, SKF, SU und TX mit Besetzung der PrP-Klasse ARR/ARR; für die Berechnung des ELA 2 ohne TX

Rassegruppe 2 = Herdbuchmutterschafe der Rassen GGH, ML, OMSW und SHRO ohne Besetzung der PrP-Klasse ARR/ARR

n. s. = nicht signifikant

* = signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

** = signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %

*** = signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %

Wie in Tabelle 29 ersichtlich wird, hatte die Rasse in beiden Rassegruppen auf das frühe Erstlammalter, die Zahl der geborenen und aufgezogenen Lämmer einen höchst signifikanten Einfluss ($p \leq 0,001$), innerhalb der Rassegruppe 1 auf das späte Erstlammalter und innerhalb der Rassegruppe 2 auf die durchschnittliche Zwischenlammzeit einen schwach signifikanten Einfluss ($p \leq 0,05$).

Die PrP-Klasse beeinflusste schwach signifikant ($p \leq 0,05$) die durchschnittliche Zwischenlammzeit beider Rassegruppen, in Rassegruppe 2 ging von ihr zusätzlich ein signifikanter

Einfluss auf die Zahl der verendeten und aufgezogenen Lämmer sowie auf die Aufzuchtziffer aus ($p \leq 0,001$ bzw. $p \leq 0,05$).

Signifikant wurden das frühe Erstlammalter innerhalb Rassegruppe 1 und die Zahl der verendeten Lämmer sowie die Aufzuchtziffer innerhalb Rassegruppe 2 von der Interaktion Rasse x PrP-Klasse beeinflusst ($p \leq 0,01$ bzw. $p \leq 0,05$).

Mit Ausnahme der durchschnittlichen Zwischenlammzeit in Rassegruppe 1 wurde jedes Fruchtbarkeitsmerkmal in beiden Rassegruppen hoch bzw. höchst signifikant von der Nummer der Ablammung beeinflusst, ebenfalls als hoch bis höchst signifikant stellte sich der Einfluss der Ablammsaison und der Betriebe innerhalb Rasse auf alle Fruchtbarkeitsparameter beider Rassegruppen dar ($p \leq 0,001$ bzw. $p \leq 0,01$).

Anhand Tabelle 30 sind die Einflussfaktoren mit ihren Signifikanzen dargelegt, die für die Analyse des Merkmales Geburtsgewicht bei den Rassen Merinolandschaf und Rhönschaf herangezogen wurden.

Tabelle 30: Signifikanzen der Einflussfaktoren PrP-Klasse des Muttertieres, Nummer der Ablammung, Geburtstyp der Ablammung, Ablammsaison und des Mutterschafes innerhalb PrP-Klasse auf das durchschnittliche Geburtsgewicht bei Lämmern der Rassen Rhönschaf und Merinolandschaf

Einflussfaktor	Rhönschaf ¹⁾	Merinolandschaf ²⁾
PrP-Klasse des Muttertieres	n. s.	n. s.
Nummer der Ablammung	***	***
Geburstyp der Ablammung	***	***
Ablammsaison	***	***
Mutterschaf innerhalb PrP-Klasse	***	***

¹⁾ = PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g.

²⁾ = PrP-Klassen ARR/XXX, XXX/XXX und n. g.

n. s. = nicht signifikant

*** = signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %

Wie anhand von Tabelle 30 dargestellt, war der Einfluss der PrP-Klasse des Mutterschafes, der innerhalb jeder Rasse ohne Interaktion Rasse x PrP-Klasse separat ausgewertet wurde, auf das durchschnittliche Geburtsgewicht der Lämmer statistisch nicht abzusichern (n. g.). Als höchst signifikant erwiesen sich der Einfluss von der Nummer der Ablammung, dem Geburtstyp der Ablammung, der Ablammsaison und des Mutterschafes innerhalb PrP-Klasse ($p \leq 0,001$).

4.7.3.1 Einfluss der Rasse

In Tabelle 31 sind die LSQ-Mittelwerte und Standardfehler der Fruchtbarkeitsparameter für den Einfluss der Rasse innerhalb Rassegruppe 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 31: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) für den Einfluss der Rasse für Fruchtbarkeitsmerkmale innerhalb der Rassegruppen 1 und 2

Merkmal		Rassegruppe 1 PrP-Klasse ARR/ARR besetzt					Rassegruppe 2 PrP-Klasse ARR/ARR nicht besetzt			
		COF	RH	SKF	SU	TX	GGH	ML	OMSW	SHRO
ELA 1 (Tage)	LSM	418	453	436	449	414	396	470	399	432
	SE	8,9	6,0	10,0	5,8	6,2	12,3	4,0	7,1	15,0
ELA 2 (Tage)	LSM	699	721	733	685	–	753	729	715	746
	SE	7,3	6,8	6,5	13,6	–	9,3	5,2	25,8	14,8
ZLZ (Tage)	LSM	329	340	341	342	326	343	307	316	339
	SE	5,1	6,9	4,2	5,3	13,7	10,8	2,5	11,0	8,7
Lämmer geboren	LSM	1,54	1,53	1,61	1,84	1,87	1,40	1,73	2,03	1,42
	SE	0,028	0,026	0,026	0,030	0,056	0,041	0,014	0,052	0,043
Lämmer verendet	LSM	0,13	0,10	0,13	0,10	0,15	0,04	0,11	0,17	0,20
	SE	0,020	0,018	0,018	0,021	0,040	0,031	0,010	0,039	0,032
Lämmer aufgezogen	LSM	1,41	1,43	1,47	1,74	1,72	1,36	1,62	1,85	1,22
	SE	0,030	0,028	0,027	0,032	0,061	0,045	0,015	0,057	0,047
Aufzucht- ziffer (%)	LSM	93,1	94,1	92,8	95,6	90,7	97,5	94,3	92,8	88,0
	SE	1,10	1,03	1,02	1,19	2,24	1,69	0,55	2,14	1,77

– nicht im Modell

Innerhalb Rassegruppe 1 konnten die besten Ergebnisse für das späte Erstlammalter, die Anzahl der verstorbenen (0,1 Lämmer) und der aufgezogenen Lämmer (1,74) je Ablammung und folglich ebenfalls die höchste Aufzuchtziffer (95,6 %) bei Muttertieren der Rasse Suffolk (SU) festgestellt werden. Texelschafe (TX) wiesen mit 1,87 Lämmern die höchste Zahl an geborenen Lämmern auf, es verendeten jedoch auch die meisten (0,15 Lämmer), woraus mit 90,7 % die schlechteste Aufzuchtziffer resultierte.

Innerhalb der Rassegruppe 2 wiesen die Merinolandschafe (ML) mit 470 Tagen das späteste Erstlammalter 1 und die kürzeste durchschnittliche Zwischenlammzeit auf. Von den Ostfriesischen Milchschaften (OMSW) wurden mit 2,03 bzw. 1,85 Lämmern die meisten Lämmer pro Geburt geborenen bzw. aufgezogen. Die niedrigste Zahl für aufgezogene Lämmer war bedingt durch die höchsten Lämmerverluste bei der Rasse Shropshire (SHRO) zu erkennen. Das beste Aufzuchtergebnis mit 97,5 % konnte begründet durch die geringen Lämmerverluste (0,04 verendete Lämmer pro Lammung) bei den Grauen Gehörnten Heidschnucken (GGH) verzeichnet werden.

4.7.3.2 Einfluss der PrP-Klasse

Die LSQ-Mittelwerte und Standardfehler des Einflusses der PrP-Klasse auf die Reproduktionsmerkmale und die sich ergebenden signifikanten Unterschiede sind für Rassegruppe 1 in Tabelle 32 und für Rassegruppe 2 in Tabelle 33 aufgezeigt.

Tabelle 32: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) der Fruchtbarkeitsmerkmale für die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. in der Rassegruppe 1 mit Angabe der signifikanten Differenzen

Rassegruppe 1: Coburger Fuchsschaf, Rhönschaf, Schwarzköpfiges Fleischschaf, Suffolk und Texel					
Merkmal		ARR/ARR	ARR/XXX	XXX/XXX	n. g.
ELA 1	LSM	437	436	430	433
(Tage)	SE	6,1	5,2	9,1	3,7
ELA 2	LSM	705	705	719	709
(Tage)	SE	8,8	7,0	9,4	5,1
ZLZ ¹⁾	LSM	328 ¹⁾	336	335	343 ¹⁾
(Tage)	SE	6,3	4,2	6,6	3,6
Lämmer geboren	LSM	1,68	1,67	1,70	1,66
	SE	0,033	0,022	0,035	0,016
Lämmer verendet	LSM	0,14	0,09	0,13	0,13
	SE	0,023	0,015	0,025	0,011
Lämmer aufgezogen	LSM	1,54	1,58	1,57	1,53
	SE	0,035	0,023	0,038	0,017
Aufzucht-ziffer (%)	LSM	93,1	94,4	93,1	92,5
	SE	1,30	0,86	1,41	0,63

¹⁾ = Differenz von ARR/ARR zu n. g. signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

Tabelle 33: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) der Fruchtbarkeitsmerkmale für die PrP-Klassen ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. in der Rassegruppe 2 mit Angabe der signifikanten Differenzen

Rassegruppe 2: Graue Gehörnte Heidschnucke, Merinolandschaf, Weißes Ostfriesisches Milchschaaf und Shropshire				
Merkmal		ARR/XXX	XXX/XXX	n. g.
ELA 1	LSM	428	424	420
(Tage)	SE	10,1	7,8	6,3
ELA 2	LSM	730	739	739
(Tage)	SE	19,5	11,6	10,2
ZLZ ¹⁾	LSM	312 ¹⁾	327	339 ¹⁾
(Tage)	SE	11,3	5,4	4,3
Lämmer geboren	LSM	1,64	1,64	1,65
	SE	0,048	0,026	0,023
Lämmer verendet ²⁾	LSM	0,14	0,08 ²⁾	0,18 ²⁾
	SE	0,036	0,020	0,017
Lämmer aufgezogen ³⁾	LSM	1,50	1,56 ³⁾	1,47 ³⁾
	SE	0,052	0,028	0,025
Aufzuchtziffer (%) ⁴⁾	LSM	92,7	96,5 ⁴⁾	90,3 ⁴⁾
	SE	1,97	1,07	0,93

¹⁾ = Differenz von ARR/XXX zu n. g. signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

²⁾ = Differenz von XXX/XXX zu n. g. signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %

³⁾ = Differenz von XXX/XXX zu n. g. signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

⁴⁾ = Differenz von XXX/XXX zu n. g. signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %

Die PrP-Klasse hatte bei der Rassegruppe 1 (Tabelle 32) lediglich auf die durchschnittliche Zwischenlammzeit einen schwach signifikanten Einfluss ($p \leq 0,05$), während bei der Rassegruppe 2 (Tabelle 33) ein signifikanter Effekt der PrP-Klasse auf die Merkmale durchschnittliche Zwischenlammzeit ($p \leq 0,05$), Zahl der verendeten ($p \leq 0,001$) und der aufgezogenen Lämmer ($p \leq 0,05$) sowie Aufzuchtziffer ($p \leq 0,001$) zu verzeichnen war. Die Signifikanz ergab sich jeweils aus den geringen Beobachtungswerten von Tieren unbekannten PrP-Genotyps.

Unabhängig welche Rassegruppe der Berechnung zugrunde lag zeigten die nicht PrP-genotypisierten Mutterschafe in den Merkmalen durchschnittliche Zwischenlammzeit, Zahl der aufgezogenen Lämmer und Aufzuchtziffer je Lammung jeweils niedrigere Werte als Tiere mit und ohne ARR-Haplotyp.

Innerhalb der Rassegruppe 2 (Tabelle 33) rangierte die Anzahl der verendeten und aufgezogenen Lämmer sowie die Aufzuchtziffer bei Ablammungen von Mutterschafen ohne ARR-Haplotyp vor Geburten von ARR Trägern und wiederum vor Geburten von Tieren unbekannten PrP-Genotyps, die Differenzen der Werte von Tieren mit gegenüber Tieren ohne ARR-Haplotyp waren jedoch nicht signifikant. Für das späte Erstlammalter und die durchschnittliche Zwischenlammzeit waren die besten Werte bei Lammungen von Schafen mit ARR-Haplotyp zu beobachten.

Eine weniger einheitliche Rangierung der PrP-Klasse war innerhalb der Rassegruppe 1 (Tabelle 32) festzustellen, allerdings waren die Differenzen zwischen den PrP-Klassen für alle Fruchtbarkeitsmerkmale sehr gering und mit Ausnahme der durchschnittlichen Zwischenlammzeit statistisch keineswegs abzusichern. Tendenziell wurden von Müttern ohne ARR-Haplotyp mehr Lämmer geboren als von ARR tragenden Muttertieren. Schafe mit einem ARR-Haplotyp brachten verglichen mit den übrigen PrP-genotypisierten Schafen die wenigsten Lämmer zur Welt, bei ihnen waren aber auch die geringsten Lämmerverluste zu verzeichnen, was sich in der vergleichsweise höchsten Zahl der aufgezogenen Lämmer und somit der höchsten Aufzuchtziffer zeigte. Mutterschafe des PrP-Genotyps ARR/ARR rangierten in der Zahl der verendeten und der aufgezogenen Lämmer hinter Lammungen von den übrigen PrP-genotypisierten Muttertieren, jedoch war ihre Aufzuchtziffer identisch mit der von Mutterschafen ohne ARR-Haplotyp. Die geringsten Beobachtungswerte des frühen Erstlammalters zeigten sich bei Lammungen von Muttertieren mit zwei ARR-Haplotypen, diese Tiere hatten aber auch das früheste Erstlammalter 2 und die kürzeste durchschnittliche Zwischenlammzeit.

Abbildung 10 stellt die Anzahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer für die PrP-Klassen der beiden Berechnungsmodelle graphisch dar.

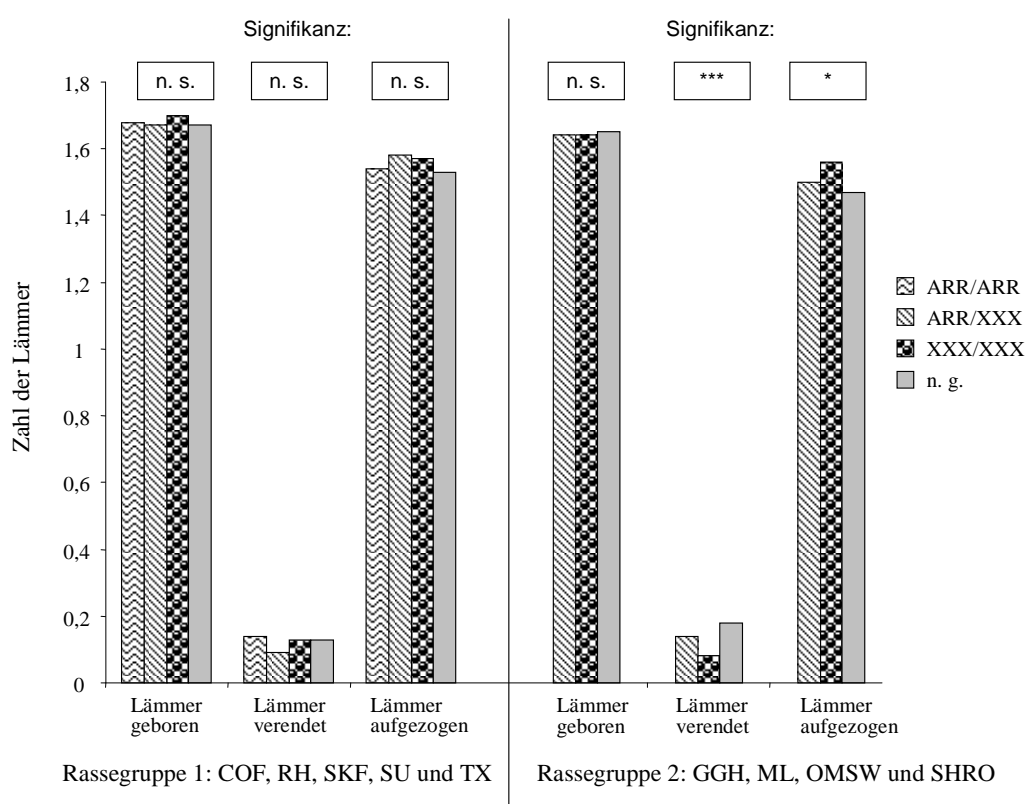


Abbildung 10: Zahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer in den PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. getrennt nach Rassegruppen; in Rassegruppe 2 ist die PrP-Klasse ARR/ARR nicht besetzt

4.7.3.3 Einfluss der Interaktion Rasse x PrP-Klasse

4.7.3.3.1 Einfluss der Interaktion Rasse x PrP-Klasse auf das frühe und späte Erstlammalter und auf die durchschnittliche Zwischenlammzeit

In Tabelle 34 sind die LSQ-Mittelwerte und Standardfehler der Interaktion Rasse x PrP-Klasse für die Merkmale frühes und spätes Erstlammalter sowie durchschnittliche Zwischenlammzeit angegeben.

Tabelle 35 enthält die sich ergebenden signifikanten Effekte aus der Interaktion Rasse x PrP-Klasse für die in Tabelle 34 dargestellten Merkmale.

Tabelle 34: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) der Interaktion Rasse x PrP-Klasse für die Merkmale frühes und spätes Erstlammalter (ELA 1 bzw. ELA 2) und durchschnittliche Zwischenlammzeit (ZLZ) sowie die Anzahl der Beobachtungswerte (n)

Rasse	PrP-Klasse	ELA 1 (Tage)			ELA 2 (Tage)			ZLZ (Tage)		
		n	LSM	SE	n	LSM	SE	n	LSM	SE
COF	ARR/ARR	16	418	14,7	24	711	13,9	96	318	9,1
	ARR/XXX	15	424	12,7	55	702	9,8	130	335	7,8
	XXX/XXX	12	387	15,2	21	683	14,7	77	337	10,2
	n. g.	45	442	11,0	72	701	10,4	352	327	7,3
RH	ARR/ARR	35	444	8,9	101	719	8,2	343	332	7,9
	ARR/XXX	37	461	8,9	105	722	8,3	373	336	7,5
	XXX/XXX	9	467	17,5	28	716	13,0	117	346	9,8
	n. g.	97	441	6,8	292	725	7,4	1521	345	7,0
SKF	ARR/ARR	13	460	13,1	64	729	8,3	205	327	5,9
	ARR/XXX	10	435	15,5	79	728	8,1	272	345	5,5
	XXX/XXX	2	413	32,8	9	751	20,5	35	335	13,6
	n. g.	338	436	6,1	403	724	4,5	3780	357	2,1
SU	ARR/ARR	17	459	11,4	5	661	29,5	41	340	12,6
	ARR/XXX	32	445	8,2	13	668	21,2	116	340	7,6
	XXX/XXX	10	454	14,7	8	724	22,9	44	342	12,4
	n. g.	329	438	3,9	119	686	11,9	1987	345	2,9
TX	ARR/ARR	10	405	14,6	–	–	–	14	323	24,3
	ARR/XXX	36	415	7,8	–	–	–	76	325	13,6
	XXX/XXX	12	427	12,9	–	–	–	16	313	22,5
	n. g.	92	409	6,3	–	–	–	261	343	13,3
GGH	ARR/XXX	3	414	28,5	14	746	21,8	9	332	31,6
	XXX/XXX	21	385	20,4	65	752	11,7	85	338	12,1
	n. g.	17	388	15,6	113	762	11,5	543	359	8,3
ML	ARR/XXX	65	471	6,2	68	732	10,5	396	297	5,0
	XXX/XXX	207	474	4,6	216	733	6,8	1376	303	3,4
	n. g.	411	465	3,9	635	723	4,8	5007	321	2,0
OMSW	ARR/XXX	6	380	17,7	2	690	65,8	12	289	26,5
	XXX/XXX	42	408	8,2	8	728	36,8	160	325	9,3
	n. g.	52	408	7,2	10	728	32,7	199	334	9,9
SHRO	ARR/XXX	9	445	19,6	7	751	31,7	40	328	16,4
	XXX/XXX	7	430	20,5	15	745	22,8	65	344	13,1
	n. g.	24	421	14,9	26	742	17,5	92	343	10,1

Tabelle 35: Signifikante Differenzen aus dem Effekt der Interaktion Rasse x PrP-Klasse auf die Merkmale frühes und spätes Erstlammalter und durchschnittliche Zwischenlammzeit

Merkmal	Höhe der Signifikanz	Signifikanz resultierend aus	
		Rasse	PrP-Klasse
ELA 1	$p \leq 0,05$	COF	XXX/XXX ↔ ARR/XXX
			XXX/XXX ↔ n. g.

Von der Interaktion Rasse x PrP-Klasse ging bei den Rassen Coburger Fuchsschaf (COF), Rhönschaf (RH), Schwarzköpfiges Fleischschaf (SKF), Suffolk (SU) und Texel (TX) ein schwach signifikanter Einfluss auf das frühe Erstlammalter ($p \leq 0,05$) aus (Tabelle 29). Die Überschreitung der Signifikanzschwelle zeigte sich durch das jeweils höhere Erstlammalter 1 von Coburger Fuchsschafen (COF) sowohl mit einem ARR-Haplotyp wie auch unbekannten PrP-Genotyps verglichen mit dem sehr frühen Erstlammalter 1 von Müttern dieser Rasse ohne ARR-Haplotyp (Tabelle 35).

Tendenziell niedrigste durchschnittliche Zwischenlammzeiten wurden für Coburger Fuchsschafe (COF), Rhönschafe (RH), Schwarzköpfige Fleischschafe (SKF) und Suffolk (SU) beobachtet, die reinerbig den ARR-Haplotyp trugen, bei Texel rangierte dieser PrP-Genotyp auf Position 2 (Tabelle 34). Bei nicht ARR tragenden Muttertieren der Rassen Coburger Fuchsschaf (COF) und Rhönschaf (RH) waren die durchschnittlichen Zwischenlammzeiten am längsten, was jedoch statistisch nicht abzusichern war.

Keineswegs signifikant, jedoch in unterschiedlicher Weise agierte der PrP-Genotyp in Bezug auf das frühe und späte Erstlammalter bei den Rassen Graue Gehörnte Heidschnucke (GGH), Merinolandschaf (ML), Weißes Ostfriesisches Milchschaaf (OMSW) und Shropshire (SHRO), während sich die Rangierung der PrP-Klassen für das Merkmal der durchschnittlichen Zwischenlammzeit tendenziell als sehr einheitlich darstellte (Tabelle 34). In allen vier Rassen waren die Zeiten zwischen den einzelnen Geburten bei Mutterschafen mit ARR-Haplotyp am kürzesten.

4.7.3.3.2 Einfluss der Interaktion Rasse x PrP-Klasse auf die Zahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer sowie auf die Aufzuchtziffer je Ablammung

Anhand Tabelle 36 sind die LSQ-Mittelwerte und Standardfehler der Interaktion Rasse x PrP-Klasse für die Merkmale Zahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer sowie die Aufzuchtziffer je Ablammung aufgezeigt. Tabelle 37 enthält die sich ergebenden signifikanten Effekte aus der Interaktion Rasse x PrP-Klasse für die in Tabelle 36 dargestellten Merkmale.

Tabelle 36: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) der Interaktion Rasse x PrP-Klasse für die Merkmale Zahl der geborenen, verendeten, aufgezogenen Lämmer und Aufzuchtziffer je Ablammung sowie die Anzahl der Beobachtungswerte (n)

Rasse	PrP-Klasse	n	Lämmer geboren		Lämmer verendet		Lämmer aufgezogen		Aufzucht-ziffer (%)	
			LSM	SE	LSM	SE	LSM	SE	LSM	SE
COF	ARR/ARR	137	1,63	0,052	0,21	0,037	1,42	0,056	90,1	2,08
	ARR/XXX	204	1,52	0,042	0,10	0,030	1,42	0,046	94,4	1,68
	XXX/XXX	114	1,47	0,056	0,08	0,040	1,39	0,060	95,3	2,21
	n. g.	493	1,53	0,040	0,12	0,029	1,42	0,043	92,9	1,60
RH	ARR/ARR	502	1,51	0,033	0,11	0,023	1,40	0,035	93,9	1,30
	ARR/XXX	531	1,49	0,032	0,09	0,023	1,40	0,034	93,7	1,27
	XXX/XXX	161	1,58	0,049	0,05	0,035	1,53	0,053	97,5	1,95
	n. g.	1959	1,55	0,027	0,15	0,019	1,40	0,029	91,4	1,06
SKF	ARR/ARR	285	1,61	0,034	0,11	0,024	1,50	0,037	93,6	1,36
	ARR/XXX	362	1,60	0,033	0,09	0,023	1,51	0,035	94,6	1,30
	XXX/XXX	46	1,60	0,083	0,17	0,059	1,43	0,089	91,5	3,29
	n. g.	4562	1,60	0,013	0,15	0,009	1,45	0,014	91,6	0,52
SU	ARR/ARR	63	1,87	0,070	0,09	0,050	1,78	0,076	96,1	2,79
	ARR/XXX	162	1,82	0,045	0,05	0,032	1,77	0,048	97,5	1,77
	XXX/XXX	62	1,89	0,071	0,14	0,051	1,75	0,077	93,4	2,84
	n. g.	2451	1,75	0,017	0,10	0,012	1,66	0,018	95,4	0,68
TX	ARR/ARR	24	1,76	0,120	0,15	0,086	1,61	0,129	91,8	4,78
	ARR/XXX	112	1,90	0,063	0,11	0,045	1,79	0,068	91,9	2,50
	XXX/XXX	28	1,96	0,110	0,21	0,078	1,75	0,118	87,8	4,35
	n. g.	363	1,87	0,050	0,13	0,036	1,73	0,054	91,2	1,99
GGH	ARR/XXX	28	1,32	0,109	0,03	0,081	1,29	0,117	97,5	4,43
	XXX/XXX	178	1,46	0,049	0,02	0,037	1,45	0,053	99,6	2,01
	n. g.	717	1,43	0,046	0,07	0,035	1,36	0,050	95,3	1,89
ML	ARR/XXX	532	1,75	0,027	0,11	0,020	1,63	0,029	94,3	1,10
	XXX/XXX	1824	1,71	0,018	0,10	0,014	1,61	0,020	94,9	0,74
	n. g.	6119	1,74	0,011	0,13	0,008	1,62	0,012	93,8	0,45
OMSW	ARR/XXX	20	2,12	0,129	0,19	0,097	1,92	0,140	92,4	5,28
	XXX/XXX	215	1,98	0,048	0,13	0,036	1,85	0,052	95,0	1,96
	n. g.	263	1,99	0,050	0,20	0,037	1,79	0,054	91,1	2,03
SHRO	ARR/XXX	60	1,38	0,081	0,20	0,061	1,17	0,088	86,5	3,32
	XXX/XXX	89	1,41	0,068	0,06	0,051	1,35	0,073	96,7	2,77
	n. g.	143	1,46	0,052	0,33	0,039	1,13	0,056	80,8	2,12

Tabelle 37: Signifikante Differenzen aus dem Effekt der Interaktion Rasse x PrP-Klasse auf die Merkmale Zahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer sowie Aufzuchtziffer je Ablammung

Merkmal	Höhe der Signifikanz	Signifikanz resultierend aus	
		Rasse	PrP-Klasse
Lämmer verendet	p ≤ 0,05	ML	XXX/XXX ↔ n. g.
		SHRO	XXX/XXX ↔ ARR/XXX XXX/XXX ↔ n. g.
Aufzuchtziffer	p ≤ 0,01	SHRO	XXX/XXX ↔ ARR/XXX
			XXX/XXX ↔ n. g.

In den Rassen, für die eine Besetzung der PrP-Klasse ARR/ARR möglich war, zeigte sich eine Zweiteilung in der PrP-Klassenrangierung für das Merkmal Zahl der geborenen Lämmer je Ablammung (Tabelle 36). Bei Coburger Fuchsschafen (COF) und Schwarzköpfigen Fleischschafen (SKF) wurden von Tieren des PrP-Genotyps ARR/ARR die meisten Lämmer geboren. Bei den Rhönschafen (RH), Suffolk (SU) und Texel (TX) dominierte die PrP-Klasse ohne ARR-Haplotyp hingegen über die anderen. Nur von Texelschafen (TX) mit zwei ARR-Haplotypen wurden gegenüber Tieren mit einem oder keinem ARR-Haplotyp die wenigsten Jungtiere geboren.

Die zahlenmäßig geringsten Lämmerverluste zeigten sich bei Coburger Fuchsschafen (COF) und Rhönschafen (RH) für Mutterschafe ohne, bei Schwarzköpfigen Fleischschafen (SKF), Suffolk (SU) und Texel (TX) für Muttertiere mit einem ARR-Haplotyp. In Relation zu der Anzahl an geborenen Lämmern gesehen resultierte daraus für dieselbe PrP-Klasse die höchste Aufzuchtziffer.

Die höchsten Zahlen an aufgezogenen Lämmern waren bei der Rasse Suffolk (SU) in der PrP-Klasse ARR/ARR zu finden. Neben Texelschafen (TX) wiesen auch Rhönschafe (RH) mit zwei ARR-Haplotypen die wenigsten aufgezogenen Lämmer pro Geburt auf.

Bei den Rassen Graue Gehörnte Heidschnucke (GGH), Merinolandschaf (ML), Weißes Ostfriesisches Milchschaaf (OMSW) und Shropshire (SHRO) zeigte die Interaktion Rasse x PrP-Klasse auf die Zahl der verstorbenen Lämmer ($p \leq 0,05$) und die Aufzuchtziffer pro Geburt ($p \leq 0,01$) einen signifikanten Effekt. Der signifikante Einfluss auf die Zahl der verendeten Lämmer innerhalb der Merinolandschafe (ML) zeigte sich anhand des schlechteren Ergebnisses von nicht PrP-genotypisierten Müttern im Vergleich mit Muttertieren ohne ARR-Haplotyp, innerhalb der Rasse Shropshire (SHRO) anhand der Differenz von Schafen ohne ARR-Haplotyp sowohl zu ARR tragenden als auch zu nicht PrP-genotypisierten Muttertieren (Tabelle 37). Für das Merkmal Aufzuchtziffer zeigte sich die Signifikanz ebenfalls anhand der Differenzen zwischen den eben genannten PrP-Klassen innerhalb der Rasse Shropshire (SHRO).

Für die Zahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer stellten sich die Ablammungen von Merinolandschafen (ML) und Weißen Ostfriesischen Milchschafen (OMSW) als einheitlich rangiert dar. Mutterschafe mit ARR-Haplotyp wiesen die meisten geborenen und zahlenmäßig die meisten abgesetzten Lämmer auf. Die geringsten Zahlen der Lämmerverluste waren bei Müttern ohne ARR-Haplotyp festzustellen, die letztendlich auch die höchste Aufzuchtziffer hatten, was jedoch nicht in einem signifikanten Resultat endete. Bei Grauen Gehörnten Heidschnucken (GGH) ohne ARR-Haplotyp waren in allen Merkmalen tendenziell die besten Ergebnisse zu beobachten, woraus eine Aufzuchtziffer von 99,6 % resultierte. Innerhalb der Rasse Shropshire (SHRO) war die weiteste Spanne in der Aufzuchtziffer von 80,8 % bis hin zu 96,7 % zu erkennen (Tabelle 36).

Die Zahl der geborenen und der aufgezogenen Lämmer je Ablammung für die einzelnen Rassen ist getrennt nach PrP-Klassen in Abbildung 11 und Abbildung 12 dargestellt. Abbildung 13 gibt die Aufzuchtziffer pro Geburt für die Interaktion Rasse x PrP-Klasse graphisch wieder.

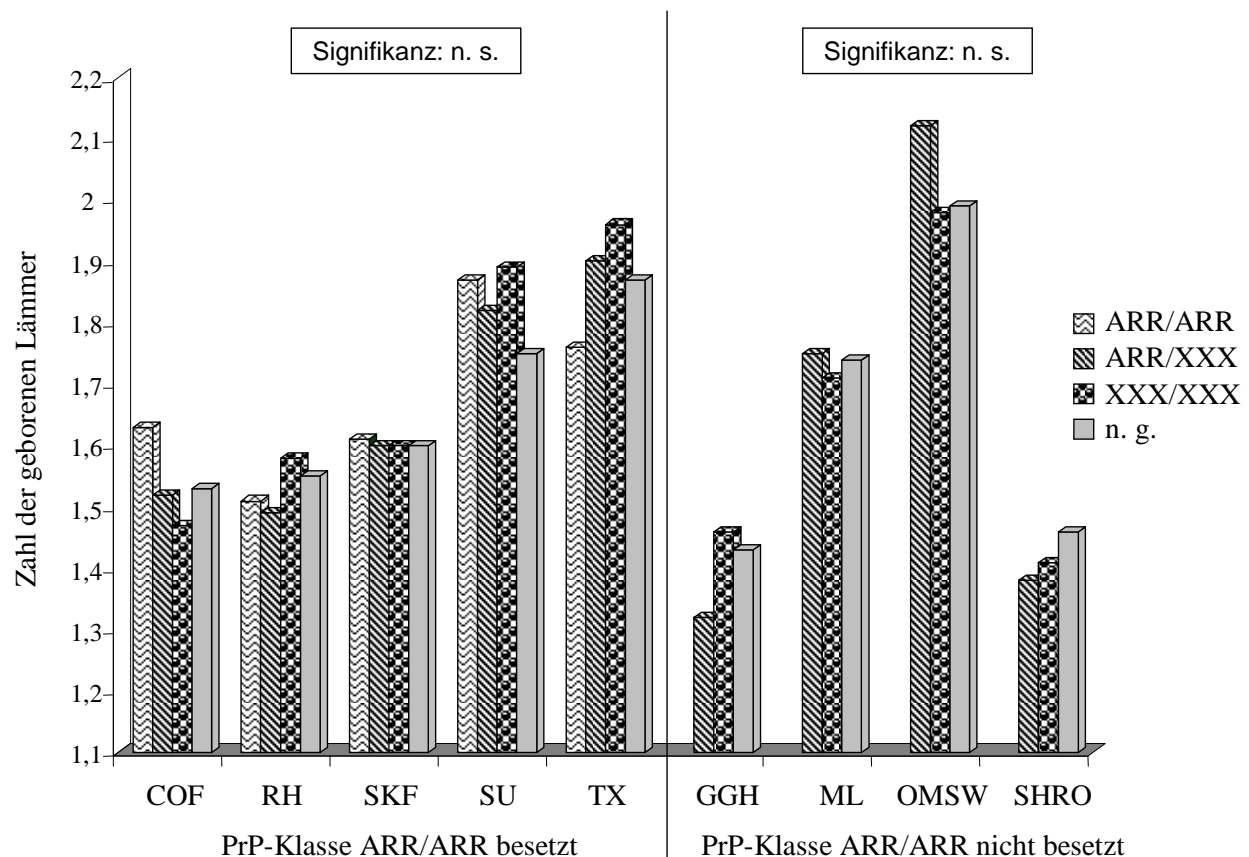


Abbildung 11: Zahl der geborenen Lämmer je Ablammung für die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. getrennt nach Rassen

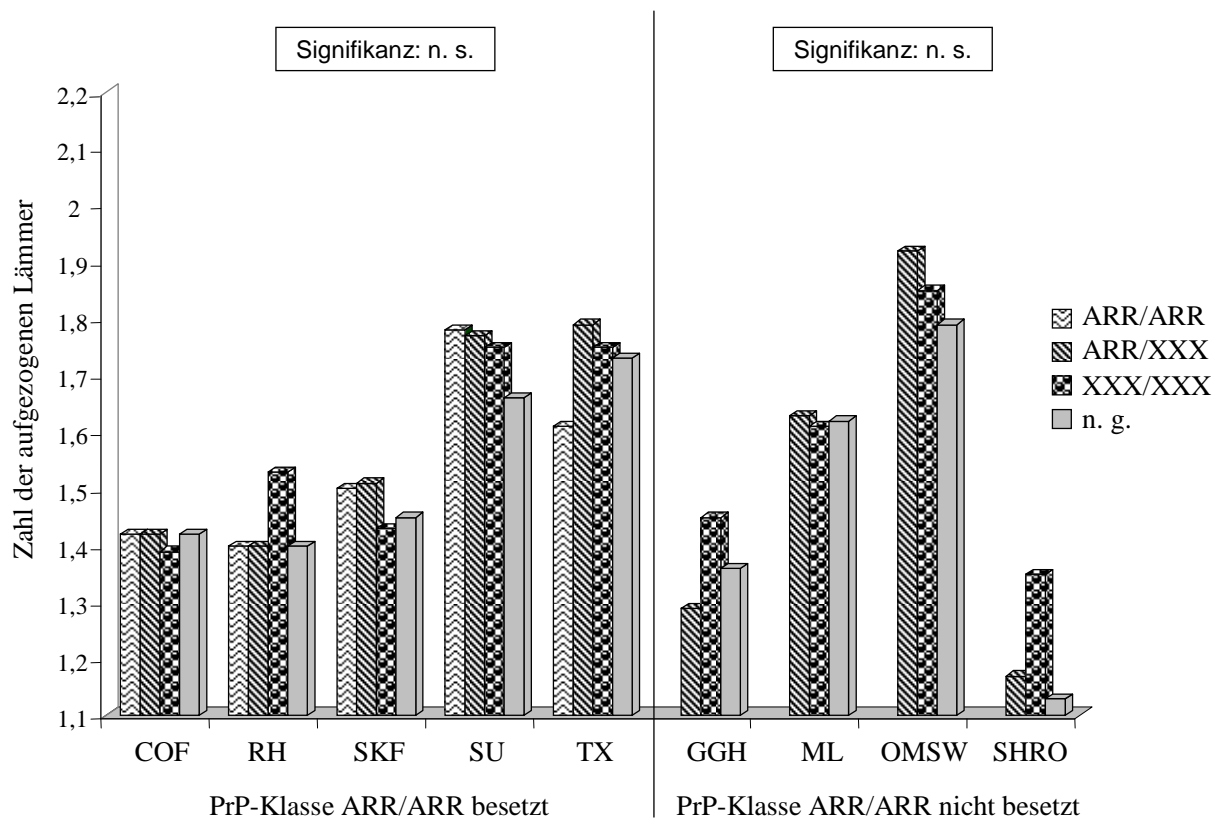


Abbildung 12: Zahl der aufgezogenen Lämmer je Ablammung für die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. getrennt nach Rassen

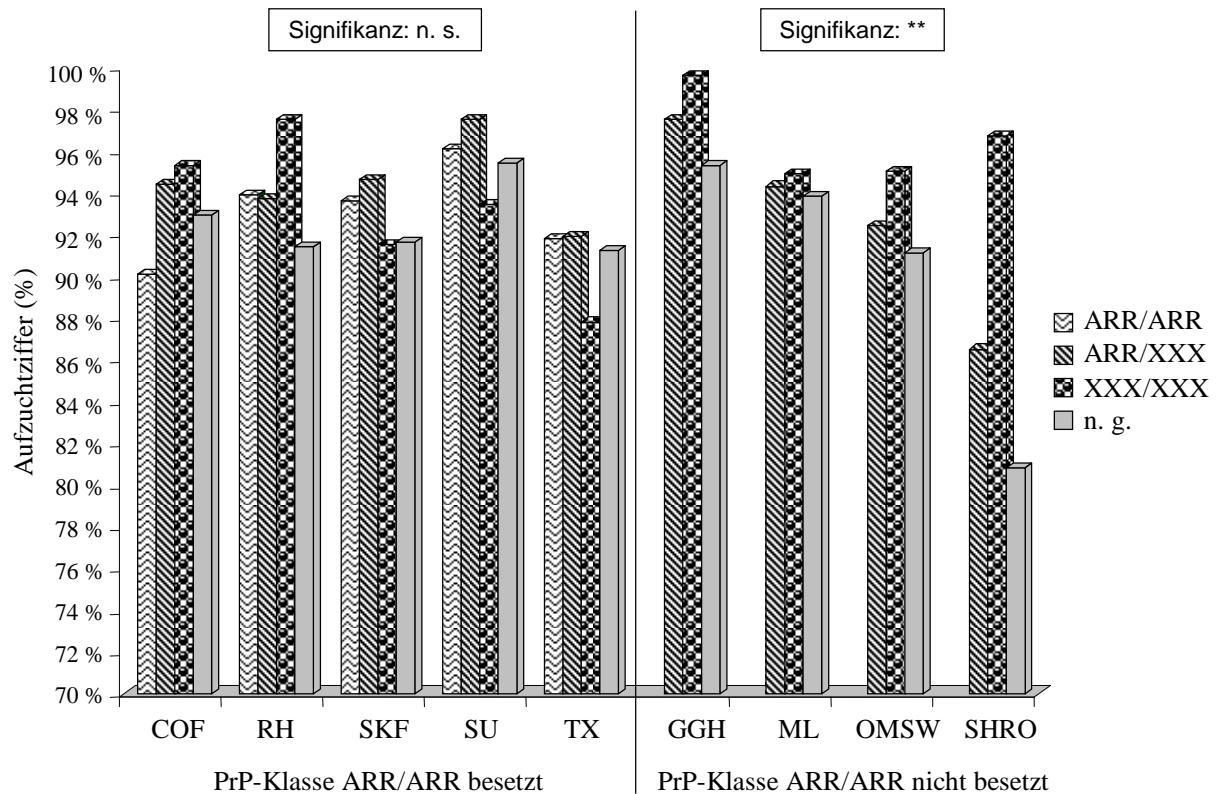


Abbildung 13: Aufzuchtziffer (%) für die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. getrennt nach Rassen

4.7.3.3 Einfluss der PrP-Klasse des Muttertieres innerhalb Rasse auf Geburtsgewichte der Lämmer

Die durchschnittlichen Geburtsgewichte der Merinolandschaf- und Rhönschaf-Lämmer in Assoziation zu der PrP-Klasse der Muttertiere mussten ohne Interaktion Rasse x PrP-Klasse für jede Rasse separat ausgewertet werden, da die PrP-Klasse ARR/ARR für die Merinolandschafe nicht besetzt war.

Tabelle 38 gibt die durchschnittlichen Geburtsgewichte der Lämmer wieder.

Tabelle 38: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) der durchschnittlichen Geburtsgewichte von Rhönschaf- und Merinolandschaf-Lämmern für die Muttertier-PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX und n. g., mit Anzahl (n) der Lämmer

PrP-Klasse der Mutter	Rhönschaf			Merinolandschaf		
	n	LSM	SE	n	LSM	SE
ARR/ARR	199	4,53	0,107	nicht besetzt	nicht besetzt	nicht besetzt
ARR/XXX	228	4,54	0,103	230	5,27	0,116
XXX/XXX	47	4,58	0,156	985	5,31	0,099
n. g.	570	4,44	0,086	1345	5,31	0,095

Anhand von Tabelle 38 zeigt sich, dass das durchschnittliche Geburtsgewicht für Lämmer der Merinolandschafe und Rhönschafe zwischen den PrP-Klassen der Mutterschafe nur geringfügige Schwankungen aufwies, die statistisch nicht abzusichern waren (siehe Tabelle 30). Die Geburtsgewichte der Lämmer von Muttertieren bekannten PrP-Genotyps unterschieden sich bei den Rhönschafen nur um maximal 0,05 g, bei den Merinolandschafen lediglich um 0,04 g.

4.7.3.4 Einfluss der Ablammnummer

In Abbildung 14 ist der Einfluss der Nummer der Ablammung auf die LSQ-Mittelwerte der Zahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer je Ablammung sowie der durchschnittlichen Geburtsgewichte der Lämmer entsprechend der verschiedenen Datensätze dargestellt.

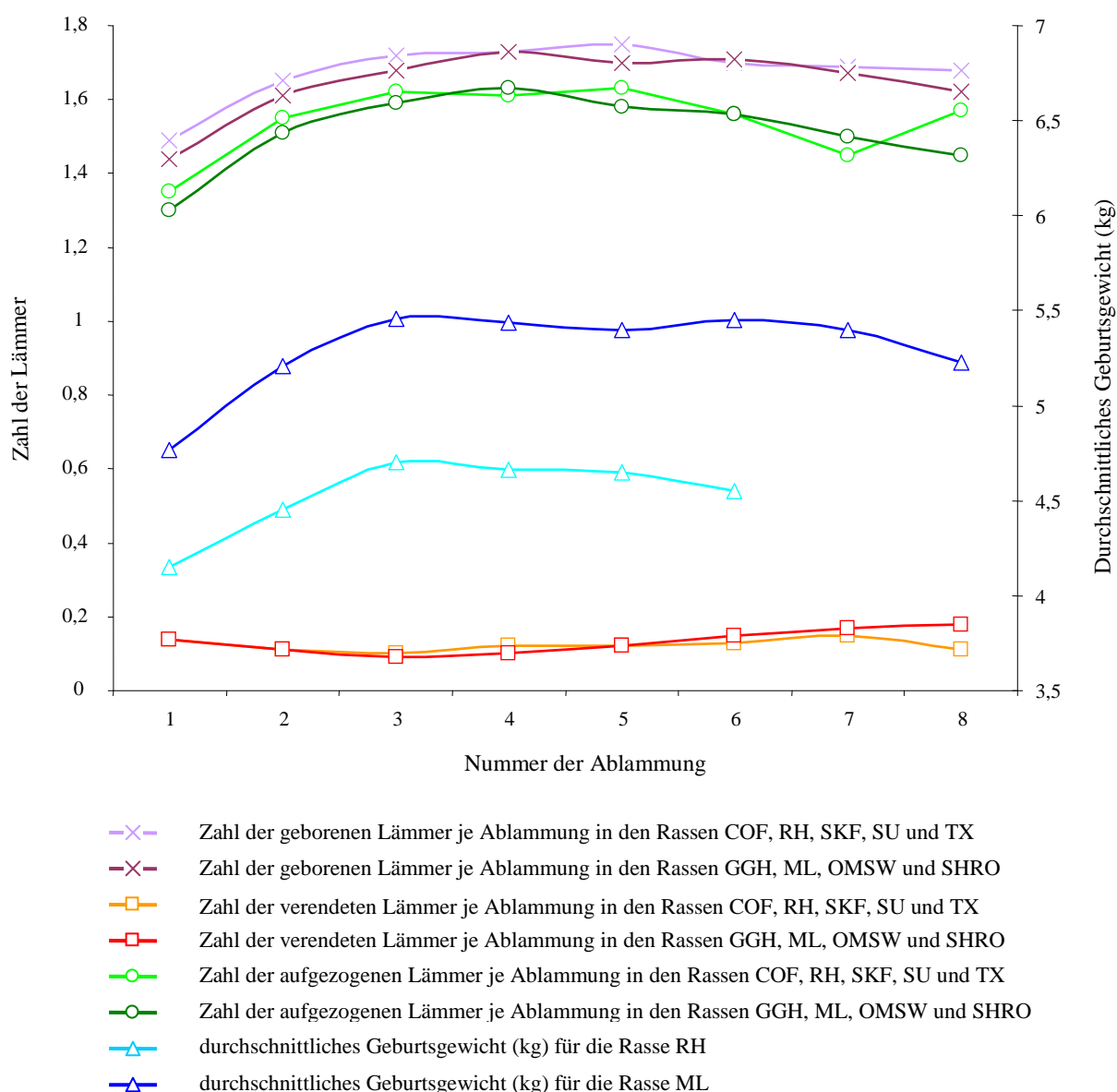


Abbildung 14: LSQ-Mittelwerte für die Anzahl der geborenen, verstorbenen und aufgezogenen Lämmer je Ablammung sowie für das durchschnittliche Geburtsgewicht in Abhängigkeit von der Nummer der Ablammung

Bei Betrachtung der Merkmalsentwicklung Zahl der geborenen, verstorbenen und aufgezogenen Lämmer je Ablammung in Abhängigkeit von der Nummer der Ablammung anhand von Abbildung 14 konnte für die Rassen Graue Gehörnte Heidschnucke (GGH), Merinolandschaf (ML), Weißes Ostfriesisches Milchschaaf (OMSW) und Shropshire (SHRO) ein kontinuierlicher Anstieg sowohl der geborenen als auch der aufgezogenen Lämmer bis zur 4. Geburt festgestellt werden, danach verringerten sich die Zahlen wieder. Die wenigsten Lämmer verendeten bei diesen Rassen im Zeitraum der 3. Ablammperiode, bei nachfolgenden Ablammungen stiegen die Werte wieder stetig.

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei den Coburger Fuchsschafen (COF), Rhönschafen (RH), Schwarzköpfigen Fleischschafen (SKF), Suffolk (SU) und Texel (TX). Der höchste Wert für

geborene und aufgezogene Lämmer wurde bei der 5. Ablammung erreicht, die wenigsten Lämmer verstarben im Verlauf des 3. Ablammzeitraumes. Die Zahl der geborenen Lämmer verringerte sich nachfolgend bis zur 7. Ablammperiode, pro Ablammung verendeten mehr Lämmer und weniger Tiere wurden aufgezogen. Im 8. Ablammzeitraum hingegen verendeten im Vergleich zu der vorherigen Ablammung weniger Lämmer. Dies spiegelte sich in gleichem Maße in der gestiegenen Zahl an aufgezogenen Lämmern für die 8. Ablammung wider.

Die höchsten Geburtsgewichte wurden bei Merinolandschafen (ML) und auch bei Rhönschafen (RH) während der 3. Ablammung festgestellt, wonach sich die Geburtsgewichte bei den Rhönschafen kontinuierlich verringerten, während bei den Merinolandschafen nach zwischenzeitlich geringeren Geburtsgewichten bei der 4. und 5. Ablammung ein erneuter Anstieg bei der 6. Ablammung zu verzeichnen war.

4.8 Geburtsgewichte der Lämmer

4.8.1 Mittelwerte und Standardabweichungen

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Geburtsgewichte von Lämmern der Rassen Merinolandschaf und Rhönschaf für den Ablammzeitraum 2003 bis 2005 sind in Tabelle 39 angegeben.

Tabelle 39: Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (Std) der Geburtsgewichte von Rhönschaf- und Merinolandschaf-Lämmern sowie die Tierzahlen (n), die den Beobachtungen zugrunde liegen

Rasse	n	\bar{x}	Std
Merinolandschaf	518	5,32	0,891
Rhönschaf	197	4,24	0,781

4.8.2 PrP-Klassenverteilung

Abbildung 15 veranschaulicht die Verteilung der Lämmer auf die gebildeten PrP-Klassen getrennt nach Rasse.

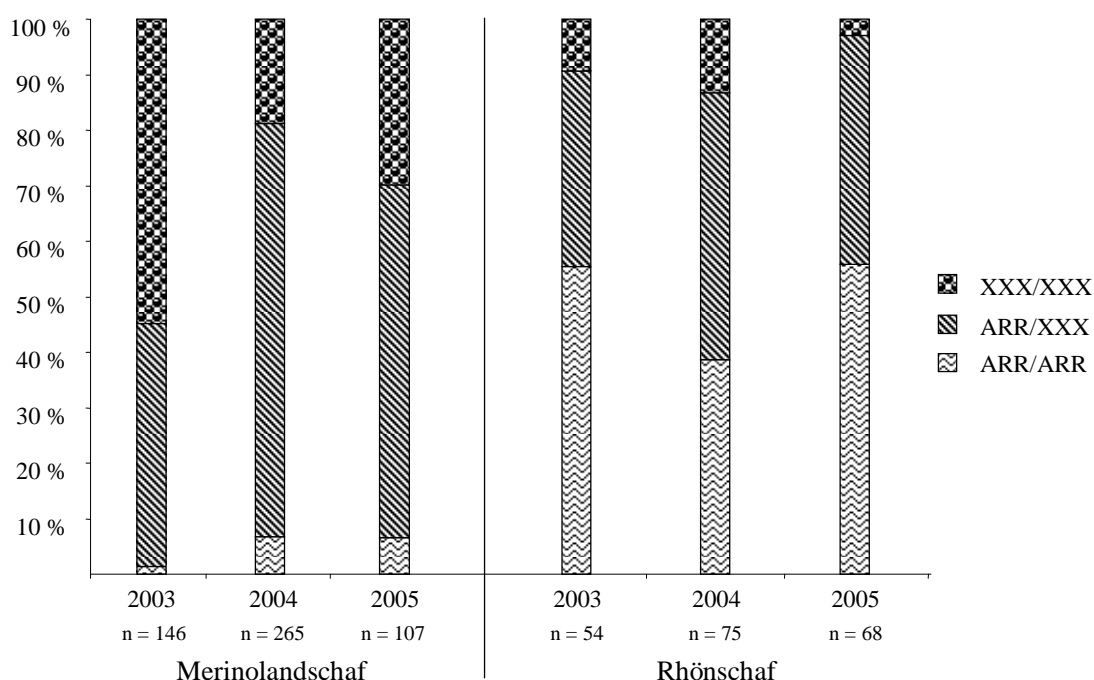


Abbildung 15: Verteilung der Merinolandschaf- und Rhönschafklämmer auf die PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX und XXX/XXX in den Ablammjahrgängen 2003 bis 2005

Während bei Lämmern der Rasse Merinolandschaf der PrP-Genotyp ARR/ARR in den Ablammjahrgängen jeweils zu unter 10 % vertreten war, stellten sich die Rhönschafklämmer mit über 35 % homozygot ARR tragenden Tieren dar (Abbildung 15). Der Anteil von Lämmern mit ARR-Haplotyp belief sich bei den Merinolandschafen im Lammjahrgang 2004 mit über 80 % deutlich über dem Niveau sowohl des Vorjahres als auch des darauf folgenden Jahrgangs. Bei den Rhönschafen hingegen waren im Geburtsjahrgang 2004 verglichen mit den beiden anderen Jahrgängen weniger Lämmer mit ARR-Haplotyp zu beobachten, wobei sich der Anteil von ARR tragenden Lämmern in dieser Rasse mit über 85 % in allen Jahrgängen als sehr hoch erwies.

4.8.3 Assoziationsstudien für Geburtsgewichte der Lämmer

Die Signifikanzen, LSQ-Mittelwerte und Standardfehler der für die Auswertung der Geburtsgewichte der Lämmer herangezogenen Effekte sind in Tabelle 40 dargestellt.

Tabelle 40: Signifikanzen der Effekte für die Geburtsgewichte bei Lämmern der Rassen Merinolandschaf (ML) und Rhönschaf (RH) sowie LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) für die Effekte Rasse, PrP-Klasse und Interaktion Rasse x PrP-Klasse

Einflussfaktor	Klasse		Signifikanz	LSM	SE	
Rasse	ML	(n = 518)	***	5,51	0,095	
	RH	(n = 197)		4,39	0,101	
PrP-Klasse	ARR/ARR	(n = 124)	n. s.	4,87	0,098	
	ARR/XXX	(n = 412)		5,00	0,070	
	XXX/XXX	(n = 179)		4,98	0,115	
Interaktion Rasse x PrP- Klasse	ML	ARR/ARR	n. s.	5,33	0,167	
		ARR/XXX		(n = 329)	5,63	0,095
		XXX/XXX		(n = 162)	5,58	0,101
	RH	ARR/ARR		(n = 97)	4,42	0,105
		ARR/XXX		(n = 83)	4,36	0,104
		XXX/XXX		(n = 17)	4,38	0,206
Geburtstyp			***			
Geschlecht			***			
Geburtsjahrgang			***			
Ablammnummer			***			
Lammvater innerhalb Rasse			**			

n. s. = nicht signifikant

* = signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

** = signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %

*** = signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %

Während die Einflussfaktoren Rasse, Geburtstyp, Geschlecht, Geburtsjahrgang, Ablammnummer und Lammvater innerhalb Rasse jeweils einen höchst bis hoch signifikanten Effekt auf das individuelle Geburtsgewicht des Lammes hatten, erwiesen sich weder der Effekt der PrP-Klasse noch der Interaktion Rasse x PrP-Klasse als signifikant (Tabelle 40).

Über beide Rassen hinweg wogen Lämmer mit zwei ARR-Haplotypen bei ihrer Geburt gegenüber Lämmern mit einem oder keinem ARR-Haplotyp ca. 100 g weniger.

Ebenfalls anhand von Tabelle 40 zeigte sich, dass bei differenzierter Betrachtung des Einflusses der PrP-Klasse innerhalb jeder Rasse Merinolandschaf-Lämmer mit einem ARR-Haplotyp geringfügig höhere Geburtsgewichte als Tiere ohne ARR-Haplotyp hatten, die wiederum ihren Herdenmitgliedern mit zwei ARR-Haplotypen um ein 250 g höheres Geburtsgewicht überlegen waren. Bei Lämmern der Rasse Rhönschaf waren minimale Tendenzen in entgegengesetzter Reihenfolge zu erkennen, hier wiesen Lämmer des PrP-Genotyps ARR/ARR die höchsten Geburtsgewichte auf.

4.9 Mastleistung und Schlachtkörperqualität

4.9.1 Mittelwerte und Standardabweichungen

Die Rohmittelwerte und Standardabweichungen der Merkmale von Mastleistung und Schlachtkörperqualität sind in Tabelle 41 zusammengestellt.

Tabelle 41: Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (Std) der Parameter der Mastleistung und Schlachtkörperqualität von Bocklämmern der Rasse Merinolandschaf

Merkmal	n	\bar{x}	Std
Alter bei 20 kg (Tage)	276	47	8,6
Alter bei 42 kg (Tage)	276	96	11,2
Ø tägliche Zunahmen (g)	276	456	50,7
Nährstoffverwertung (MJ ME)	302	32,9	3,42
Nüchterungsverlust (kg)	194	5,5	1,75
Schlachtgewicht (kg)	194	20,1	1,02
Schlachtausbeute (%)	194	48,5	1,86
Oberflächenverfettung (Pkt.)	194	6,7	1,07
Nierenverfettung (g)	194	203	56,6
Verfettung gesamt (Pkt.)	194	6,4	0,93
Speckmaß B (mm)	162	2,2	0,90
Handelsklasse Merkmal Fettgewebe (Pkt.)	194	2,3	0,68
Bemuskelung Kamm/Schulter (Pkt.)	194	6,3	1,01
Bemuskelung Keule (Pkt.)	194	6,6	0,89
Bemuskelung Rücken (Pkt.)	194	5,7	1,84
Bemuskelung gesamt (Pkt.)	194	6,1	1,03
Rückenmuskelfläche (cm ²)	194	15,7	1,52
Handelsklasse Merkmal Fleischigkeit (Pkt.)	194	2,4	0,57
Schulterbreite (cm)	194	18,4	0,82
Lendenbreite (cm)	194	15,9	1,03
Keulenbreite (cm)	194	21,8	0,91
Keulenlänge (cm)	192	56,3	1,46
Rückenlänge (cm)	194	38,5	1,75
Kotelettlänge (cm)	194	20,4	1,58
Lendenlänge (cm)	194	18,1	1,53

Anhand von Tabelle 41 ist ersichtlich, dass die im Zuge der Mastleistung ermittelten Zunahmen bei 456 g lagen mit einer Standardabweichung von 50,7 g, die Nährstoffverwertung betrug 32,9 MJ ME/kg Körpermassezuwachs.

Im Rahmen der Untersuchung der Schlachtkörperqualität wurde eine Nierenfettmenge von 203 g und ein Speckmaß B von 2,2 mm ermittelt, der Rückenmuskel wies eine Fläche von durchschnittlich 15,7 cm² auf.

4.9.2 PrP-Klassenverteilung

Abbildung 16 gibt die Verteilung der leistungsgeprüften Merinolandschafböcklämmer auf die PrP-Klassen ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. in den Testjahrgängen 2000 bis einschließlich 2004 wieder.

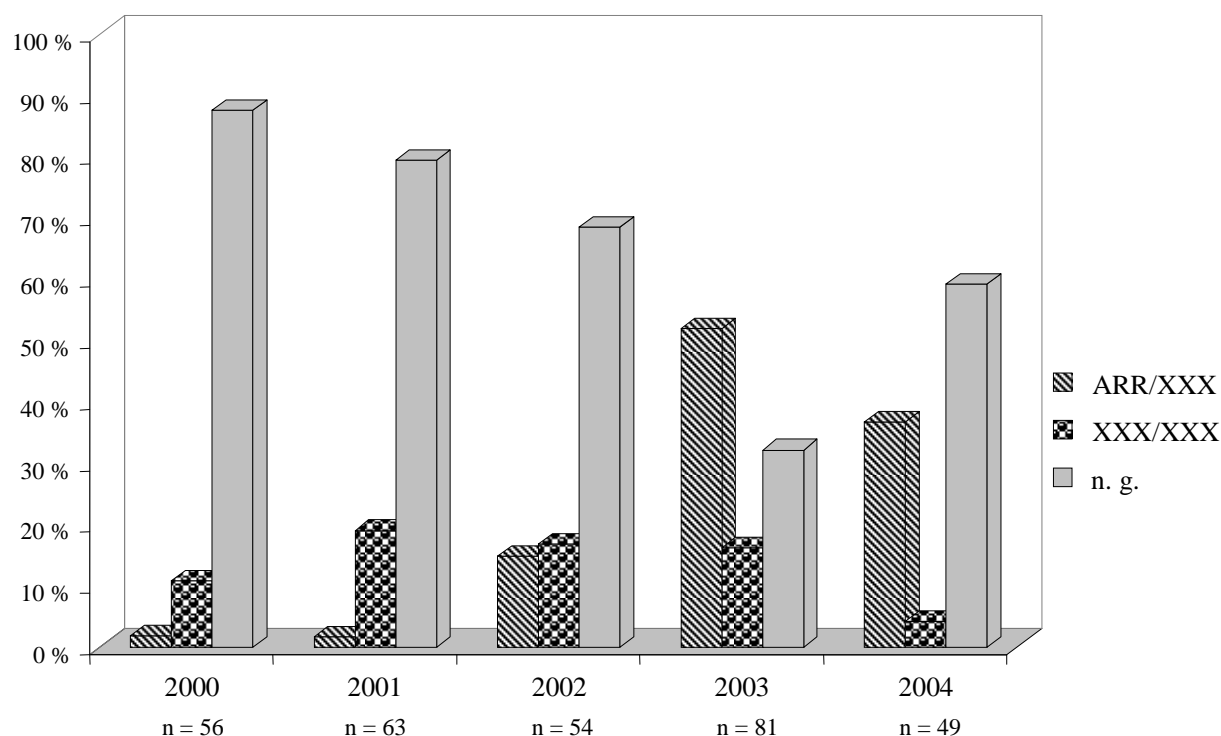


Abbildung 16: Verteilung der leistungsgeprüften Merinolandschafböcklämmer auf die PrP-Klassen ARR/XXX, XXX/XXX und n. g. in den Testjahrgängen 2000 bis einschließlich 2004

Wie an Abbildung 16 erkenntlich, nahm der Anteil von PrP-genotypisierten und auf ihre Mastleistung sowie zum Teil auch Schlachtkörperqualität geprüften Böcklämmer der Rasse Merinolandschaf in den Testjahrgängen 2000 bis 2003 stetig zu und erreichte ein Niveau von 68 %. Das Testjahr 2004 war durch einen gesunkenen Prozentsatz der Lämmer bekannten PrP-Genotyps gekennzeichnet.

Während in den Testjahrgängen 2000 und 2001 wesentlich mehr Lämmer ohne ARR-Haplotyp verglichen mit ARR Trägern leistungsgeprüft wurden, näherte sich der Anteil der Lämmer mit ARR-Haplotyp im Jahrgang 2002 dem Niveau der Lämmer ohne ARR-Haplotyp. Im nachfolgenden Jahr betrug der Anteil von Lämmern mit ARR-Haplotyp an den Lämmern bekannten PrP-Genotyps 76 % und im Jahrgang 2004 lag er sogar bei 90 %.

4.9.3 Assoziationsstudien für Mastleistung und Schlachtkörperqualität

Tabelle 42 stellt die Signifikanzen der im Modell untersuchten Einflussfaktoren auf die Mastleistungsergebnisse und die Schlachtkörperqualität dar.

Tabelle 42: Signifikanzen der Einflussfaktoren PrP-Klasse, Geburtstyp, Vater des Lammes und der Kovariablen Schlachtgewicht auf die Merkmale der Mastleistung und der Schlachtkörperqualität

Merkmal	PrP-Klasse	Geburtstyp	Vater des Lammes	Schlachtgewicht (Regressionskoeffizient)	
tgl. Zunahme (g)	n. s.	n. s.	**	— ¹⁾	— ¹⁾
Alter bei 20 kg (Tage)	n. s.	***	***	— ¹⁾	— ¹⁾
Alter bei 42 kg (Tage)	n. s.	***	***	— ¹⁾	— ¹⁾
Nährstoffverwertung (MJ ME)	n. s.	*	***	— ¹⁾	— ¹⁾
Nüchterungsverlust (kg)	n. s.	n. s.	*	**	(-0,44)
Schlachtausbeute (%)	n. s.	n. s.	***	***	(1,06)
Oberflächenverfettung (Pkt.)	n. s.	n. s.	n. s.	*	(-0,20)
Nierenverfettung (g)	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	(-4,74)
Verfettung gesamt (Pkt.)	n. s.	n. s.	*	n. s.	(-0,10)
Speckmaß B (mm)	*	n. s.	**	n. s.	(0,01)
Handelsklasse (Pkt.) Merkmal Fettgewebe	n. s.	n. s.	**	n. s.	(0,07)
Bemuskelung Kamm/Schulter (Pkt.)	n. s.	n. s.	*	***	(-0,32)
Bemuskelung Keule (Pkt.)	n. s.	n. s.	**	n. s.	(-0,12)
Bemuskelung Rücken (Pkt.)	n. s.	*	*	n. s.	(-0,06)
Bemuskelung gesamt (Pkt.)	n. s.	n. s.	*	n. s.	(-0,12)
Rückenmuskelfläche (cm ²)	n. s.	*	**	n. s.	(-0,07)
Handelsklasse (Pkt.) Merkmal Fleischigkeit	n. s.	n. s.	**	**	(-0,12)
Schulterbreite (cm)	n. s.	n. s.	n. s.	***	(0,27)
Lendenbreite (cm)	n. s.	n. s.	*	***	(0,26)
Keulenbreite (cm)	n. s.	n. s.	***	***	(0,36)
Keulenlänge (cm)	n. s.	*	**	*	(0,28)
Rückenlänge (cm)	n. s.	n. s.	*	*	(0,34)
Kotelettlänge (cm)	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	(0,22)
Lendenlänge (cm)	*	*	*	n. s.	(0,13)

¹⁾ = nicht im Modell

n. s. = nicht signifikant

* = signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %

** = signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %

*** = signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %

Bei Betrachtung von Tabelle 42 wird deutlich, dass sich der Einfluss der PrP-Klasse für keinen der erhobenen Mastleistungsparameter, innerhalb der Schlachtkörpermerkmale lediglich für das Speckmaß B und die Lendenlänge als signifikant erwies ($p \leq 0,05$).

Als signifikant stellte sich der Effekt des Geburtstyps auf das Alter sowohl bei 20 und 42 kg Körpergewicht ($p \leq 0,001$) wie auch auf die Nährstoffverwertung, die Bemuskelung des Rückens, die Rückenmuskelfläche und Keulen- sowie Lendenlänge dar ($p \leq 0,05$).

Der Effekt des Lammvaters hatte auf jedes der evaluierten Merkmale mit Ausnahme von Oberflächen- und Nierenverfettung, Schulterbreite und Kotelettlänge einen signifikanten Einfluss. Die höchste Signifikanz ($p \leq 0,001$) trat durchweg bei Parametern der Mastleistung auf.

Das Schlachtgewicht wurde zur Analyse der Mastleistungsdaten nicht in das zugrunde liegende Modell einbezogen. Als höchst bzw. hoch signifikant stellte sich die Beeinflussung des Nüchterungsverlustes und der Schlachtausbeute vom Schlachtgewicht dar. Durchweg signifikant war der Einfluss des Schlachtgewichtes auf die Breiten- und Längenmaße des Schlachtkörpers, mit steigender Länge bzw. Breite von Schulter, Lende, Keule, Rücken und Kotelett erhöhte sich auch das Schlachtgewicht.

4.9.3.1 Einfluss der PrP-Klasse und des Geburtstyps auf Merkmale der Mastleistung und der Schlachtkörperqualität

Die geschätzten LSQ-Mittelwerte und Standardfehler der Mast- und Schlachtleistungsdaten für die PrP-Klassen und die Geburtstypen sind in Tabelle 43 dargestellt. Tabelle 44 enthält die sich ergebenden signifikanten Effekte der Einflussfaktoren PrP-Klasse und Geburtstyp für die in Tabelle 43 dargestellten Merkmale.

Tabelle 43: LSQ-Mittelwerte und Standardfehler (in Klammern) der Ergebnisse aus Mastleistungsprüfung und Schlachtkörperqualität für den Effekt der PrP-Klasse und des Geburtstyps

Merkmal	PrP-Klasse			Geburtstyp	
	ARR/XXX	XXX/XXX	n. g.	Einling	Mehrling
Alter bei 20 kg (Tage)	44,2 (1,32)	45,2 (1,35)	44,4 (0,77)	41,9 (1,16)	47,2 (0,62)
Alter bei 42 kg (Tage)	92,5 (1,81)	95,1 (1,87)	91,8 (1,06)	89,8 (1,59)	96,5 (0,85)
Ø tägliche Zunahmen (g)	461,0 (9,10)	448,1 (9,38)	469,0 (5,33)	467,5 (8,02)	451,3 (4,28)
Nährstoffverwertung (MJ)	32,5 (0,57)	33,1 (0,59)	31,9 (0,34)	31,9 (0,50)	33,1 (0,27)
Nüchterungsverlust (kg)	5,1 (0,42)	5,5 (0,38)	5,7 (0,21)	5,4 (0,33)	5,5 (0,17)
Schlachtausbeute (%)	48,4 (0,33)	48,4 (0,30)	48,6 (0,17)	48,3 (0,26)	48,6 (0,13)
Oberflächenverfettung (Pkt.)	7,0 (0,26)	6,7 (0,24)	6,8 (0,13)	6,9 (0,20)	6,7 (0,11)
Nierenverfettung (g)	205,1 (14,26)	226,0 (12,93)	198,2 (7,22)	215,3 (11,20)	204,2 (5,77)
Verfettung gesamt (Pkt.)	6,6 (0,23)	6,2 (0,21)	6,4 (0,17)	6,4 (0,18)	6,4 (0,09)
Speckmaß B (mm)	1,6 (0,26)	2,4 (0,20)	2,4 (0,12)	2,0 (0,18)	2,2 (0,10)
Handelsklasse Merkmal Fettgewebe (Pkt.)	2,3 (0,16)	2,4 (0,15)	2,4 (0,08)	2,4 (0,13)	2,3 (0,07)
Bemuskelung Kamm/Schulter (Pkt.)	6,3 (0,24)	6,4 (0,22)	6,3 (0,12)	6,3 (0,19)	6,3 (0,10)
Bemuskelung Keule (Pkt.)	6,7 (0,21)	6,6 (0,19)	6,4 (0,11)	6,7 (0,17)	6,6 (0,09)
Bemuskelung Rücken (Pkt.)	5,2 (0,44)	5,6 (0,39)	5,7 (0,22)	5,0 (0,34)	5,9 (0,18)
Bemuskelung gesamt (Pkt.)	5,9 (0,24)	6,1 (0,22)	6,0 (0,12)	5,8 (0,19)	6,2 (0,10)
Rückenmuskelfläche (cm ²)	15,2 (0,36)	15,6 (0,33)	15,6 (0,18)	15,1 (0,28)	15,9 (0,15)
Handelsklasse Merkmal Fleischigkeit (Pkt.)	2,6 (0,14)	2,3 (0,12)	2,6 (0,07)	2,6 (0,11)	2,4 (0,05)
Schulterbreite (cm)	18,4 (0,19)	18,4 (0,18)	18,4 (0,10)	18,4 (0,15)	18,4 (0,08)
Lendenbreite (cm)	15,8 (0,24)	15,7 (0,22)	15,9 (0,12)	15,7 (0,19)	15,9 (0,10)
Keulenbreite (cm)	22,1 (0,19)	21,7 (0,17)	21,6 (0,09)	21,8 (0,15)	21,8 (0,08)
Keulenlänge (cm)	55,9 (0,34)	56,1 (0,31)	56,3 (0,18)	55,7 (0,27)	56,5 (0,13)
Rückenlänge (cm)	39,1 (0,43)	38,7 (0,39)	38,2 (0,22)	38,7 (0,33)	38,6 (0,17)
Kotelettlänge (cm)	20,0 (0,39)	20,5 (0,36)	20,3 (0,20)	20,0 (0,31)	20,6 (0,16)
Lendenlänge (cm)	19,1 (0,37)	18,1 (0,33)	17,9 (0,19)	18,7 (0,29)	18,0 (0,15)

Tabelle 44: Signifikante Differenzen aus den Einflussfaktoren PrP-Klasse und Geburtstyp auf Merkmale der Mastleistung und der Schlachtkörperqualität

Einflussfaktor	Merkmal	Höhe der Signifikanz	Signifikanz resultierend aus
PrP-Klasse	Speckmaß B	$p \leq 0,05$	ARR/XXX ↔ XXX/XXX ARR/XXX ↔ n. g.
PrP-Klasse	Lendenlänge	$p \leq 0,05$	ARR/XXX ↔ XXX/XXX ARR/XXX ↔ n. g.
Geburtstyp	Alter bei 20 kg	$p \leq 0,001$	Einling ↔ Mehrling
Geburtstyp	Alter bei 42 kg	$p \leq 0,001$	Einling ↔ Mehrling
Geburtstyp	Nährstoffverwertung	$p \leq 0,05$	Einling ↔ Mehrling
Geburtstyp	Bemuskelung Rücken	$p \leq 0,05$	Einling ↔ Mehrling
Geburtstyp	Rückenmuskelfläche	$p \leq 0,05$	Einling ↔ Mehrling
Geburtstyp	Keulenlänge	$p \leq 0,05$	Einling ↔ Mehrling
Geburtstyp	Lendenlänge	$p \leq 0,05$	Einling ↔ Mehrling

Bei Betrachtung von Tabelle 43 zeigten Tiere mit ARR-Haplotyp im Vergleich zu Lämmern ohne ARR-Haplotyp etwas bessere tägliche Zunahmen und eine um 0,6 MJ ME bessere Nährstoffverwertung. Vergleicht man genotypisierte Tiere mit Lämmern unbekannten PrP-Genotyps, war festzustellen, dass nicht genotypisierte Lämmer etwas höhere tägliche Zunahmen und eine etwas bessere Nährstoffverwertung hatten.

Innerhalb der Verfettungsparameter hatten ARR Träger um 0,8 mm signifikant weniger Speckauflagerung über dem Rückenmuskel sowohl als Tiere ohne ARR-Haplotyp wie auch als nicht PrP-genotypisierte Tiere ($p \leq 0,05$; Tabelle 44). Tendenziell schnitten diese Tiere auch bei der Oberflächenverfettung und der Handelsklasse Fettgewebe besser ab als die übrigen beiden PrP-Klassen.

Innerhalb der Bemuskelungsmerkmale konnte keine eindeutige Rangierung der einzelnen PrP-Klassen beobachtet werden. Signifikante Unterschiede traten nicht auf.

Betrachtet man die Längen- und Breitenmaße der Schlachtkörper, so wies die PrP-Klasse nur auf die Lendenlänge als einen Teilwert der Rückenlänge einen signifikanten Einfluss auf ($p \leq 0,05$; Tabelle 44). Tiere mit ARR-Haplotyp zeigten einen um 1,0 bzw. 1,2 cm signifikant längeren Lendenmuskel als Tiere ohne ARR-Haplotyp und als Lämmer der nicht untersuchten PrP-Klasse. Der Unterschied der nicht PrP-genotypisierten Tiere zu der Klasse XXX/XXX war mit 0,2 cm nicht signifikant. Die Kotelettlänge als der andere Teilwert der Gesamtrückenlänge war von ARR Trägern innerhalb aller drei PrP-Klassen am geringsten, ohne jedoch eine Signifikanz aufzuweisen.

Der signifikante Einfluss des Geburtstyps auf das Alter sowohl bei 20 als auch bei 42 kg Körpergewicht sowie auf die Nährstoffverwertung zeigte sich daran, dass Mehrlingslämmer bei entsprechendem Körpergewicht deutlich älter waren als Lämmer aus Einlingsgeburten und eine um 1,2 MJ ME signifikant schlechtere Nährstoffverwertung hatten.

Betrachtet man die Merkmale der Bemuskelung, so schnitten Mehrlingslämmer bei der Bemuskelungsnote des Rückens und der Rückenmuskelfläche signifikant besser ab als Einlinge ($p \leq 0,05$; Tabelle 44).

Der Einfluss des Geburtstyps auf die Körpermaße zeigte sich lediglich für Keulen- und Lendenlänge signifikant ($p \leq 0,05$), wobei Keulen von Mehrlingslämmern länger waren, während es sich bei der Lendenlänge gegensätzlich verhielt.

5 Diskussion

Wie erwartet ließen die Herdbuchzüchter in Hessen mehr Böcke als weibliche Tiere auf ihren PrP-Genotyp untersuchen, um der Forderung der EU-Entscheidung 2003/100/EG, seit dem 17. Oktober 2005 durch die TSE Resistenzzuchtverordnung in nationales Recht umgesetzt, gerecht zu werden. Demnach müssen aktuell alle zur Zucht vorgesehenen männlichen Tiere PrP-genotypisiert werden, weibliche Tiere sind von der PrP-Genotypisierungspflicht hingegen ausgenommen.

Nicht jeder Herdbuchbetrieb ließ seine Tiere auf ihren PrP-Genotyp untersuchen. Von Betrieben, die keine PrP-Genotypisierungen durchführen ließen, wurden im Jahrgang 2003 weibliche Tiere jeder Rasse – mit Ausnahme der Rassen Charollais, Leineschaf, Scottish Blackface, Soay, Weiße Gehörnte Heidschnucke und Ungarisches Zackelschaf – in das Herdbuch aufgenommen. Im Gegensatz dazu existierten nur bei den Rassen Kamerunschaf und Shropshire Betriebe, die Böcke in das Herdbuch aufnehmen ließen, selbst jedoch nicht an der PrP-Genotypisierung teilnahmen.

Für 14 von 21 Rassen konnte auf Seiten der männlichen Tiere ein kontinuierlicher Anstieg des Anteils PrP-genotypisierter Tiere in den Herdbuchaufnahmejahren 2000 bis 2003 beobachtet werden. Insgesamt bewegte sich das Genotypisierungsniveau in den Jahren 2002 und 2003 verglichen mit den Vorjahren auf einem deutlich höheren Stand und erreichte im Jahrgang 2003 mit lediglich 13 in das Herdbuch aufgenommenen, jedoch nicht PrP-genotypisierten Böcken innerhalb der 21 Rassen 81 %. Auf Seiten der weiblichen Tiere war ebenfalls ein Anstieg im PrP-Genotypisierungsprozentsatz zu verzeichnen, jedoch erreichte der Anteil PrP-genotypisierter Herdbuchschafe bedingt durch die freiwillige Untersuchung der weiblichen Tiere nicht das Niveau der Böcke. Im Jahr 2003 betrug das Genotypisierungsniveau der Schafe 43 %, wobei die rassespezifischen Werte – abgesehen von Rassen mit nur nicht genotypisierten in das Herdbuch aufgenommenen Schafen – von 15 % bei den Coburger Fuchsschafen bis hin zu 100 % bei den Charollais, Soay, Weißen Gehörnten Heidschnucken und Ungarischen Zackelschafen reichten. Ein mit 37,45 % ähnliches Typisierungsniveau der aktuell im Herdbuch eingetragenen Mutterschafe verschiedener Rassen wird von Distl & Hamann angegeben (2005). Eine Begründung für dieses stetig steigende, sich jedoch im Anteil deutlich zwischen weiblichen und männlichen Herdbuchtieren unterscheidende Genotypisierungsniveau kann darin gesehen werden, dass bereits seit dem Bekanntwerden der genetischen Determinierung der Scrapie Empfänglichkeit und der Einführung PrP-Genotyp-basierter Sanktionen von durch Scrapie betroffenen Herden durch die Verordnungen 260/2003/EG und 1492/2004/EG verstärkt auf die Genotypisierung besonders männlicher Herdbuchtiere Wert gelegt wurde, da sich deren PrP-Allele verglichen mit den weiblichen Tieren aufgrund des Deckeinsatzes stärker in der Population verbreiten.

Sowohl das Vorkommen als auch die prozentualen Anteile der verschiedenen PrP-Haplotypen und PrP-Genotypen variierten zwischen den Rassen in Hessen sehr stark.

Während sich die Kamerunschafe in Hessen als homozygot ARQ tragende Population präsentierten und daher eine schlechte Ausgangssituation für die Zucht auf Scrapie Resistenz hatten, konnten bei Studien von Drögemüller *et al.* (2003) in dieser Rasse auch die PrP-Haplotypen ARR und AHQ in sehr geringen Frequenzen identifiziert werden.

Bei Coburger Fuchsschafen, Rhönschafen, Schwarzköpfigen Fleischschafen und Texel konnten die fünf PrP-Haplotypen ARR, ARQ, AHQ, ARH und VRQ identifiziert werden. Der laut Angaben von Kutzer *et al.* (2002) bei der Rasse Texel festgestellte Haplotyp AHR konnte durch die vorliegende Untersuchung in Hessen nicht nachgewiesen werden.

Neben den ebengenannten Rassen konnten die Rassen Dorper, Suffolk und Scottish Blackface als Valin an Position 136 exprimierende Tiere den „Valin-Rassen“ (Hunter, 1997) zugeordnet werden. Die mit 10,9 % ausgesprochen hohe Frequenz des mit der höchsten genetischen Empfänglichkeit für klassische Scrapie assoziierten VRQ-Haplotyps in der Rasse Scottish Blackface wurde bereits durch Untersuchungen von Drögemüller *et al.* (2003) bestätigt, höhere VRQ-Frequenzen sind momentan in Deutschland nur innerhalb der Rassen Blauköpfiges Fleischschaf (11,5 %) und Wiltshire Horn (12,8 %) bekannt (Distl & Hamann, 2005).

Stark durch den Haplotyp AHQ geprägt waren die Rassen Weißes Ostfriesisches Milchschaaf mit 30,4 % und Shropshire mit 31,0 %, wie bereits von de Vries *et al.* (2005) für Ostfriesische Milchschafe und von Distl & Hamann (2005) für Shropshire festgestellt wurde. In den Rassen Graue Gehörnte Heidschnucke, Merinolandschaaf und Scottish Blackface betrug die Frequenz dieses PrP-Haplotyps über 10 %, für Graue Gehörnte Heidschnucken traf dies ebenfalls bei Distl & Hamann (2005) zu.

Übereinstimmend mit Ergebnissen von de Vries *et al.* (2004a) und Distl & Hamann (2005) wurde der ARH-Haplotyp in den Rassen Texel und Rhönschaaf mit Häufigkeiten oberhalb von 5 % nachgewiesen.

Die Frequenz des züchterisch erwünschten Haplotyps ARR wies – abgesehen von den Kamerunschafen als einzige Rasse ohne ARR-Haplotyp – eine Schwankungsbreite zwischen 15,2 % und 80,4 % auf. Somit war die ARR-Frequenz in Hessen neben den Kamerunschafen auch bei den Rassen Scottish Blackface, Weißes Ostfriesisches Milchschaaf und Graue Gehörnte Heidschnucke geringer als 25 %. Für die Rassen Kamerunschaaf und Scottish Blackface findet die aktuelle TSE Resistenzzuchtverordnung keine Anwendung, denn sie stellen weder eine einheimische Rasse noch eine bedeutende Population in Deutschland dar. Die Weißen Ostfriesischen Milchschafe sind von dem Zuchtausschluss männlicher VRQ Träger und dem Verbot

des Betriebswechsels für weibliche Tiere mit VRQ-Haplotyp befreit, da sie gemäß Empfehlung des Agrarausschusses des Bundesrates (2005) zu den Rassen zählen, für die die TSE Resistenzzuchtverordnung zutrifft und die gleichzeitig entsprechend der PrP-Haplotypfrequenzerhebung aller genotypisierter Schafe von Distl & Hamann (2005) eine ARR-Haplotypfrequenz unterhalb von 25 % aufweisen. Für die Grauen Gehörnten Heidschnucken gilt die TSE Resistenzzuchtverordnung uneingeschränkt.

Der Anteil des ARR-Haplotyps war im Geburtsjahrgang 2004 verglichen mit 1999 in allen Rassen mit Ausnahme der Coburger Fuchsschafe höher, der größte Anstieg der ARR-Haplotypfrequenz konnte bei den Merinolandschafen von 10,8 % auf 42,3 % beobachtet werden. Verglichen mit dem Ergebnis der bundesdeutschen Erhebung zu Entscheidung 2002/1003/EG vom 31.7.2003 (Brandt, 2005) lagen die Coburger Fuchsschafe in Hessen mit 49,5 % deutlich unter der bundesweit eruierten ARR-Haplotypfrequenz von 60,8 %. Während die ARR-Haplotypfrequenzen bei den Grauen Gehörnten Heidschnucken, den Kamerunschafen, den Rhönschafen und Schwarzköpfigen Fleischschafen aus Hessen in etwa dem Niveau der repräsentativen Stichprobe entsprachen, wiesen hessische Schafe der Rassen Dorper, Merinolandschaf, Weißes Ostfriesisches Milchschaaf, Shropshire, Suffolk und Texel zum Teil um bis zu 31,5 % höhere ARR-Haplotypfrequenzen auf. Die Differenzen bezüglich der ARR-Haplotypfrequenz zwischen dem Ergebnis der bundesdeutschen repräsentativen Stichprobe und den hessischen Herdbuchtieren lassen sich zum einen dadurch erklären, dass der Zuchtfortschritt auf TSE Resistenz innerhalb der hessischen Population bereits deutlich anhand des ARR-Haplotypanstieges über die Geburtsjahre zu erkennen ist (mit Ausnahme der Coburger Fuchsschafe), während die repräsentative Untersuchung zum Ziel hatte, bundesweit das ursprüngliche PrP-Haplotypvorkommen möglichst vor Beginn der TSE Resistenzzucht zu eruierten und somit die züchterische Ausgangssituation der einzelnen Schafrassen beurteilen zu können. Zum anderen handelt es sich bei den Herdbuchtieren dieser Untersuchung um eine Population des regionalen hessischen Schafzuchtverbandes, in der aufgrund des Zuchteinsatzes bestimmter Böcke bzw. Bocklinien das Vorkommen der PrP-Haplotypen stark beeinflusst wird, was sich besonders deutlich in der vergleichsweise niedrigen und im Laufe der Geburtsjahrgänge abnehmenden Frequenz des ARR-Haplotyps bei den hessischen Coburger Fuchsschafen zeigt. Dadurch gestattet sich speziell in dieser Rasse der Rückschluss, dass innerhalb der hessischen Population der Coburger Fuchsschafe Tiere ohne ARR-Haplotyp züchterisch bevorzugt wurden, was auf korrelierte Effekte hindeuten könnte. Die in anderen Studien an Herdbuchtieren der Rasse Coburger Fuchsschaf ermittelten Frequenzen des züchterisch erwünschten Haplotyps mit 48,5 % (Drögemüller *et al.*, 2004) und 53,8 % (Distl & Hamann, 2005)

entsprachen dem Prozentsatz von 49,5 % der hessischen Herdbuchtiere und lagen somit ebenfalls unter dem Ergebnis der bundesdeutschen Erhebung.

Die Seltenheit des PrP-Genotyps ARH/VRQ, den Herdbuchtiere aus Hessen nicht aufwiesen, wurde ebenfalls in Untersuchungen von Distl & Hamann (2005) festgestellt. Von insgesamt 72657 PrP-genotypisierten Schafen verschiedener Rassen wurde dieser PrP-Genotyp bei 183 Tieren gefunden, in Frequenzen über 1 % trat er bei den Rassen Texel (1,3 %), Bentheimer Landschaf (1,6 %), Kärntner Brillenschaf (2,2 %), Gotlandschaf (5,6 %) und Tiroler Steinschaf (14 %) auf. Bei theoretischer Veranschlagung von ebenfalls 1,3 % innerhalb der hessischen Texel Population hätte man bei zwei der 161 genotypisierten Tiere mit dem Auftreten des PrP-Genotyps ARH/VRQ rechnen können. Die Frequenzen der Haplotypen ARH und VRQ der hessischen Tiere wichen jedoch mit 4,7 % bzw. 3,7 % von den Haplotypfrequenzen der Studie von Distl & Hamann (2005) ab, wonach der Haplotyp ARH 7,7 % und der Haplotyp VRQ 7,6 % ausmachten. Somit wäre in der hessischen Texel Population der PrP-Genotyp ARH/VRQ in einer Frequenz von 0,6 % bzw. bei weniger als einem Tier zu erwarten gewesen.

Die Komplexität in der PrP-Genotypzusammensetzung bei den Rassen Rhönschaf (zehn PrP-Genotypen) und Texel (elf PrP-Genotypen) in Hessen wurde bereits durch Studien von Belt *et al.* (1995) an Texelschafen (13 PrP-Genotypen) und von Drögemüller *et al.* (2003) an Rhönschafen (zehn PrP-Genotypen) erkannt. Beide Rassen stammen ursprünglich aus einem geographisch eng umschriebenen Gebiet. Für das Rhönschaf wird davon ausgegangen, dass diese Rasse im abgeschlossenen Rhönggebiet aus schwarzköpfigen schlichtwolligen Landschaften herausgezüchtet wurde. Das Texelschaf, benannt nach der niederländischen Insel, konnte sich bedingt durch ein Einfuhrverbot fremder Böcke Ende des 18. Jahrhunderts als eigener Schlag entwickeln (Strittmatter, 2003). Auftretende Mutationen wie im vorliegenden Fall Polymorphismen des Prionproteins konnten sich somit erhalten und führten zu der Vielzahl der beobachteten PrP-Genotypen.

Eine statistisch signifikante Abweichung der PrP-Genotypfrequenzen vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht konnte nur innerhalb der Rassen Graue Gehörnte Heidschnucke, Merinolandschaf, Weißes Ostfriesisches Milchschaaf und Scottish Blackface festgestellt werden, die eine ARR-Haplotypfrequenz unterhalb 26 % aufwiesen. Laut Kräußlich & Brem (1997) trifft das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht für Populationen nur dann zu, wenn sie frei von Selektion, Mutation und Migration sind. Im Zuge der Zucht auf ARR homozygote Tiere erfolgte in Populationen mit niedrigerer ARR-Haplotypfrequenz eine wesentlich schärfere Selektion als in Populationen mit einer bereits wesentlich höheren ARR-Ausgangsfrequenz, was die Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht in eben diesen Rassen erklärt.

Als Vertreter der PrP-Klassen G 1 bis G 3 Träger keines VRQ-Haplotyps und somit aus rechtlicher Sicht uneingeschränkt für die Zucht auf Scrapie Resistenz in Hessen einsetzbar wären zwischen 82,5 % der Scottish Blackface und 100 % der Rassen Shropshire, Merinolandschaf, Weißes Ostfriesisches Milchschaaf, Graue Gehörnte Heidschnucke und Kamerunschaf. Dies gilt jedoch nur unter der Voraussetzung, dass alle PrP-genotypisierten Lämmer, die in die Frequenzberechnung eingeflossen sind, auch die Anforderungen erfüllen, die an eine Aufnahme in die Herdbuchdatei der entsprechenden Rasse in Hessen hinsichtlich der Bonitierungen für Wolle, Exterieur und Bemuskelung geknüpft sind.

Um die Selektion auf eine Population aus möglichst homozygot ARR tragenden Tieren voranzutreiben, damit im TSE Seuchenfall Bezug nehmend auf Verordnung 999/2001/EG sowohl aus tierschutzrechtlicher Sicht wie auch aus finanziellem Aspekt mit möglichst wenig Sanktionen zu rechnen ist, müssten – sofern die Populationsgröße und die ursprüngliche ARR-Frequenz außer acht gelassen wird – in erster Linie ARR Träger für die Zucht eingesetzt werden. Auf Hessen bezogen würde dies bedeuten, dass innerhalb der Weißen Ostfriesischen Milchschafe und Merinolandschafe weniger als 50 %, innerhalb der Scottish Blackface und Grauen Gehörnten Heidschnucken weniger als 30 % der PrP-genotypisierten Tiere für die Zucht in Frage kommen würden, bei den Kamerunschafen sogar kein einziges Tier. Durch einen Anstieg der PrP-Genotypisierungen besonders auf Seiten der weiblichen Tiere könnten jedoch gerade in Rassen mit niedriger ARR-Frequenz eine größere Anzahl an ARR Trägern identifiziert werden und somit die Zahl der züchterisch in Frage kommenden Tiere gesteigert werden, wie bereits von Drögemüller *et al.* (2004) vorgeschlagen wurde. Desweiteren könnte durch Zukauf von ARR tragenden Tieren aus anderen Ländern / Regionen die Zahl der züchterisch einsetzbaren Tiere gesteigert werden.

Aus Sicht der Scrapie Resistenzzucht haben in Hessen mit dem PrP-Genotyp ARR/ARR und somit als Vertreter der PrP-Klasse G 1 bereits über 30 % aller PrP-genotypisierten Tiere der Rassen Rhönschaf, Suffolk und Texel und mehr als 50 % der auf ihren PrP-Genotyp untersuchten Dorper und Suffolk höchstmögliche TSE Resistenz erreicht. Weniger als 10 % reinerbig ARR tragender Tiere konnten bei den Rassen Graue Gehörnte Heidschnucke, Scottish Blackface, Merinolandschaf, Weißes Ostfriesisches Milchschaaf und Shropshire festgestellt werden, weshalb diese Rassen als noch weit von dem Ziel genetisch TSE resistenter Tiere entfernt betrachtet werden müssen.

Da die Bewertungen von Wolle, Exterieur und Bemuskelung bei einer Vielzahl von Rassen die Hauptselektionskriterien für die Entscheidung darstellen, ob ein Tier zur Zucht eingesetzt wird oder nicht (de Vries *et al.*, 2004b), ist es von Interesse, das Vorliegen von Assoziationen zwischen diesen Bonitierungsmerkmalen und dem PrP-Genotyp zu untersuchen.

Hinsichtlich der Bewertungen für Wolle, Exterieur und Bemuskelung der hessischen Herdbuchtiere zeigte sich eine Übereinstimmung mit Daten von de Vries *et al.* (2003b; 2004b; 2005) für Weiße Ostfriesische Milchschafe, Coburger Fuchsschafe, Graue Gehörnte Heidschnucken, Schwarzköpfige Fleischschafe, Suffolk und Texel. Speziell für das Merkmal der Bemuskelung wurden Landschafrassen bedingt durch eine geringere Muskelfülle durchweg schlechter beurteilt als Vertreter der Fleischschafrassen und das Merinolandschaf. Weibliche Tiere erzielten im Vergleich zu Böcken derselben Rasse geringere Bemuskelungsnoten (mit Ausnahme der Rassen Texel und Graue Gehörnte Heidschnucke). Eine Erklärung hierfür ist in einem ausgeprägten Geschlechtsdimorphismus zu finden, wonach männliche Tiere höhere Tageszunahmen und eine bessere Nährstoffverwertung erreichen als weibliche Tiere (Bellof *et al.*, 2003) und einen höheren Muskelansatz aufweisen (de Vries *et al.*, 2004b).

Wie erwartet spielte der jeweilige Herkunftsbetrieb für die Bonitierungsresultate eine höchst entscheidende Rolle, in dessen Effekt sowohl natürliche Standortfaktoren wie Klimabedingungen und Futterverhältnisse wie auch haltungstechnische und organisatorische Einflüsse sowie Fähigkeiten des Betriebsleiters einmünden (Loeper *et al.*, 1991a).

Ursächlich für die Überschreitung der Signifikanzschwelle des Effektes Geburtstyps für das Merkmal Bemuskelung nur bei den weiblichen Tieren beider Rassegruppen war – trotz ähnlicher Differenzen zwischen den gerichteten Mittelwerten für die Bemuskelung der Böcke bei Einlingen und Mehrlingen – die im Vergleich zu den Böcken wesentlich größere Tierzahl.

Ein signifikanter Einfluss der PrP-Klasse zeigte sich nur für die Exterieurnote weiblicher Herdbuchtiere der Rassegruppe 1, vertreten durch Coburger Fuchsschafe, Rhönschafe, Schwarzköpfige Fleischschafe, Suffolk und Texel und wurde durch die geringen Bewertungen der nicht PrP-genotypisierten Tiere hervorgerufen. Sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Herdbuchtieren beider Rassegruppen konnten – mit Ausnahme der Woll- und Exterieurnote von Böcken der Rassegruppe 2 – bei Individuen unbekannten PrP-Genotyps tendenziell die schlechtesten Werte für alle bonitierten Merkmale festgestellt werden. Dies deckt sich mit Beobachtungen von de Vries *et al.* (2003a; 2005), wonach von Seiten der Züchter durch eine gewisse Vorselektion eine Minimierung der Genotypisierungskosten angestrebt wird. Zwischen den einzelnen PrP-Klassen bekannten PrP-Genotyps waren innerhalb der verschiedenen Rassegruppen keinerlei signifikante Unterschiede festzustellen. Die Differenzen betrugen maximal 0,13 Punkte. Dies stimmt mit Ergebnissen von Gernand *et al.* (2005) überein, wonach ebenfalls kein signifikanter Einfluss der PrP-Klasse auf Merkmale der Wollleistung gefunden werden konnte.

Bei Betrachtung der Interaktion Rasse x PrP-Klasse konnte innerhalb keiner Rasse ein signifikanter Einfluss der PrP-Klasse auf die bonierten Merkmale festgestellt werden. Die Unterschiede waren minimal. Innerhalb der meisten Datensätze erreichten nicht PrP-genotypisierte Herdbuchtiere die niedrigsten Bewertungen. Dies deckt sich für die Rassen Texel, Schwarz- und Weißköpfiges Fleischschaf und Suffolk mit Ergebnissen norddeutscher Studien von de Vries *et al.* (2003a; 2004a).

Die signifikant besseren Exterieurnoten von heterozygot ARR tragenden Tieren der Rasse Suffolk im Vergleich mit homozygot ARR tragenden der norddeutschen Untersuchung (Differenz von 0,18 Punkten) konnten durch unsere Daten nicht bestätigt werden, Suffolk mit einem ARR-Haplotyp schnitten zwar ebenfalls besser ab als Tiere mit zwei Kopien des ARR-Haplotyps, die Unterschiede von 0,14 Punkten bei den Böcken bzw. 0,02 Punkten bei den Schafen waren statistisch jedoch nicht abzusichern.

Tendenziell zeigten Texelschafe des PrP-Genotyps ARR/ARR unter allen Tieren bekannten PrP-Genotyps bei de Vries *et al.* (2003a; 2004a) die schlechtesten Bonitierungsnoten, während innerhalb des hessischen Texelbestandes Tiere desselben PrP-Genotyps geringfügig dominierten.

Ebenfalls tendenziell an erster Stelle rangierten in Hessen Schwarzköpfige Fleischschafe des PrP-Genotyps ARR/ARR, während dieser Genotyp in Schleswig-Holstein lediglich in der Exterieurnote dominierte.

Auch für Graue Gehörnte Heidschnucken und Ostfriesische Milchschafe konnten signifikante Unterschiede nur zwischen Tieren bekannten und unbekannten PrP-Genotyps beobachtet werden (de Vries & Drögemüller, 2004; de Vries *et al.*, 2005). Die tendenzielle Dominanz von Tieren beider Rassen ohne ARR-Haplotyp gegenüber ARR Trägern in den Bonitierungsmerkmalen konnte in unserer Untersuchung nur für die Exterieur- und Bemuskelungsnote bei Grauen Gehörnten Heidschnucken bestätigt werden.

Die Tatsache, dass die PrP-Klassen je nach Rasse und je nach untersuchtem Merkmal eine unterschiedliche Rangierung aufweisen und diese Rangierung selbst noch von Studie zu Studie variiert, deutet darauf hin, dass die Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung von vielen Genorten mit jeweils kleinerem Einfluss, sog. QTLs beeinflusst werden und der für das Prionprotein kodierende Bereich des *PRNP* keine Assoziationen zu einem solchen QTL aufweist. Ebenfalls kann auf Grund seiner Lage in der Genkarte davon ausgegangen werden, dass das *PRNP* nicht mit einem Genort gekoppelt ist, der einen größeren, bislang unbekannten Effekt auf die Bonitierungsmerkmale aufweist.

Da die Haupteinnahmequelle der Schafhaltung in Europa von der Lammfleischerzeugung dargestellt wird, sind als Hauptziele der Schafzucht zum einen eine optimierte Fruchtbarkeitsleistung der Muttertiere und zum anderen eine kontinuierliche Leistungssteigerung in den Parametern der Mastleistung und der Schlachtkörperqualität anzusehen – unabhängig welcher Nutzungsrichtung eine Rasse angehört (Savas *et al.*, 2000). Aus diesem Grund war es dringend erforderlich, die Parameter der Fruchtbarkeit und der Mast- sowie Schlachtleistung auf eine Assoziation mit dem PrP-Genotyp zu untersuchen, zumal für die Zahl der aufgezogenen Lämmer und die Aufzuchtziffer je Lammung bisher in keiner Rasse Assoziationsstudien durchgeführt worden waren und sie daher mitunter die hauptsächliche Fragestellung der Arbeit darstellten.

Bei Schwarzköpfigen Fleischschafen, Suffolk und Texel in Hessen lagen sowohl das frühe und späte Erstlammalter, die durchschnittliche Zwischenlammzeit und die Zahl der gesamt geborenen Lämmer auf einem Niveau, das Angaben von Savas *et al.* (2000), de Vries *et al.* (2004c; 2004d) und Mendel & Zindath (2004) entspricht, die Zahl der aufgezogenen Lämmer je Lammung bei den Schwarzköpfigen Fleischschafen stimmte mit Studien von Loeper *et al.* (1991a; 1991b) überein. Die durchschnittliche Zwischenlammzeit und die Zahl der geborenen Lämmer je Lammung bei Grauen Gehörnten Heidschnucken kam Angaben von Savas *et al.* (2000) und Mendel & Zindath (2004) gleich. In diesen Fruchtbarkeitsmerkmalen bestanden für Weiße Ostfriesische Milchschafe Übereinstimmungen mit der Literatur (Savas *et al.*, 2000; de Vries *et al.*, 2004c; Mendel & Zindath, 2004; de Vries *et al.*, 2005). Für Coburger Fuchsschafe, Shropshire und Rhönschafe lag die Zahl der geborenen Lämmer in dem Bereich, der bereits von Mendel & Zindath (2004) genannt wurde und für Merinolandschafe bestanden Übereinstimmungen mit Erhebungen von Mendel (1988), Brandt *et al.* (2004) und Mendel & Zindath (2004).

Als hoch bis höchst signifikant stellte sich der Effekt der Lammnummer auf die jeweils berechneten Fruchtbarkeitsmerkmale dar. Wie bereits von Kallweit & Smidt (1981) für die Zahl der geborenen und von Loeper *et al.* (1991a) für die Zahl der geborenen und aufgezogenen Lämmer bestätigt wurde, konnte als Leistungszenit bei hessischen Herdbuchmuttertieren ebenfalls der Bereich der 4. und 5. Lammung bezeichnet werden. Der Anstieg in der Zahl der aufgezogenen Lämmer innerhalb einiger Rassen während des 8. Ablammzeitraumes war auf die geringe Zahl an Beobachtungen zurückzuführen, nur solche Muttertiere wurden zum 8. Mal oder öfter belegt, die eine herausragende Fruchtbarkeitsleistung aufwiesen.

Rassespezifische Besonderheiten waren für den signifikanten Einfluss der Rasse auf die Zahl der geborenen und aufgezogenen Lämmer in beiden Rassegruppen und das frühe Erstlammalter

innerhalb der Rassegruppe 2 verantwortlich. Graue Gehörnte Heidschnucken als ein typischer Vertreter der an karge Bedingungen und widrige Umwelteinflüsse angepassten Landschaftsrassen brachten mit 1,40 geborenen Lämmern je Lammung signifikant weniger Lämmer zur Welt als Weiße Ostfriesische Milchschafe mit 2,03 Lämmern, die aufgrund ihrer Frühreife und hohen Fruchtbarkeitsleistung nach dem Romanov Schaf als die fruchtbarste Schafrasse Europas gelten (Farid & Fahmy, 1996). Ähnliche, wenn auch nicht so ausgeprägte Differenzen konnten für die eben genannten Merkmale zwischen Rhönschafen und Coburger Fuchsschafen als Landschaftsrassen einerseits und Schwarzköpfigen Fleischschafen, Suffolk und Texel als Fleischschafrassen andererseits festgestellt werden.

Der große Effekt, den die Umweltbedingungen auf die Fruchtbarkeit haben, wurde anhand der höchst signifikanten Einflussnahme der Betriebs- und Lammsaisoneffekte bei hessischen Herdbuchmuttertschafen bestätigt. Die Zahl der geborenen Lämmer hängt neben der Anzahl der befruchteten Oozyten, die wiederum von der Wahl des optimalen Bedeckungszeitpunktes und von der Spermienqualität determiniert wird, auch von embryonalen und fetalen Verlusten ab, zu einer weiteren Verminderung in der Zahl an aufgezogenen Lämmern führen Totgeburten und Lämmerverluste (Waßmuth, 1983). Wegen der niedrigen Heritabilität für die Wurfgröße mit $h^2 = 0,05$ bis $0,13$ (Loeper *et al.*, 1991b; Fogarty, 1995; Savas *et al.*, 2000; de Vries *et al.*, 2004c) ist eine züchterische Beeinflussung dieses Merkmals wenig Erfolg versprechend (Kallweit & Smidt, 1981). Daher wird durch Managementmaßnahmen bestrebt, die Umweltbedingungen und Betriebsfaktoren zu optimieren, die sich auf die Leistungsfähigkeit des Muttertieres auswirken und durch Maßnahmen der Haltung, Fütterung und Herdenbetreuung veränderlich sind (Loeper *et al.*, 1991a). Mit steigender Zahl der geborenen Lämmer nimmt jedoch auch die Zahl der Lämmerverluste in Form von Totgeburten und Aufzuchtverlusten zu, da zwischen beiden Merkmalen ein deutlicher Antagonismus besteht (Waßmuth, 1979). Weit effizienter als durch eine Erhöhung des Anteils an Mehrlingsgeburten kann die Zahl der aufgezogenen Lämmer, mit ihr die Aufzuchtziffer und letzten Endes der wichtigste Parameter in der Lammfleischproduktion, die Produktivitätszahl, durch eine Vermeidung von Lämmerverlusten und somit Erhöhung der Aufzuchtziffer gesteigert werden (Waßmuth & Jantsch, 1980).

Das signifikant spätere Erstlammalter 1 und die signifikant kürzere Zwischenlammzeit der Merinolandschafe in Hessen verglichen mit dem der Grauen Gehörnten Heidschnucken war darauf zurückzuführen, dass Merinolandschafe als eine Rasse mit asaisonaler Zuchtsaison im Gegensatz zu den streng saisonalen Heidschnucken (Kaulfuss, 2003) die am dichtesten beieinander liegenden Werte für das frühe und späte Erstlammalter und somit den spätesten korrigierten Mittelwert für das Erstlammalter 1 aufwiesen sowie die kürzeste durchschnittliche Zwischenlammzeit.

Die Differenzen in der Zahl der geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer je Lammung zwischen den einzelnen PrP-Klassen waren sehr gering, sie bewegten sich im Bereich von 0,04 bis 0,05 Lämmern in der Rassegruppe 1, in der Rassegruppe 2 aufgrund von signifikanten Unterschieden im Bereich von 0,01 bis 0,1 Lämmern.

Effekte der PrP-Klasse, die sich im signifikanten Bereich bewegten, resultierten aus den jeweils schlechteren Beobachtungswerten der Ablammungen von Muttertieren unbekannten PrP-Genotyps. Die signifikant höhere Zahl an verendeten Lämmern innerhalb der Rassegruppe 2 bei Schafen unbekannten PrP-Genotyps führte zu signifikant weniger aufgezogenen Lämmern und auch zu einer signifikant geringeren Aufzuchtziffer. Dies liegt daran, dass Züchter Muttertiere mit deutlich höheren Lammverlusten nicht für eine weitere Zuchtnutzung einplanen und somit auch nicht PrP-genotypisieren lassen. Dem ist hinzuzufügen, dass Untersuchungen des PrP-Genotyps eher von Züchtern mit einem höheren Leistungsniveau in der Herde veranlasst werden, um bereits frühzeitig die Tiere erwünschten PrP-Genotyps mit guten Leistungen zu selektieren und somit gleichzeitig das Leistungspotential und das PrP-Genotypniveau des eigenen Bestandes zu verbessern.

Innerhalb jeder Rasse separat betrachtet hatte die PrP-Klasse nur bei Coburger Fuchsschafen einen signifikanten Einfluss auf das frühe Erstlammalter. Eine Begründung hierfür kann in der geringen Besetzung der Klasse ohne ARR-Haplotyp mit nur zwölf Beobachtungen gesehen werden. Muttertiere ohne ARR-Haplotyp lammten früher als Tiere mit einem ARR-Haplotyp und Tiere unbekannter PrP-Genotypzusammensetzung, während das späte Erstlammalter und die durchschnittliche Zwischenlammzeit in keiner der Rassen von der PrP-Klasse statistisch aussagekräftig beeinflusst wurde. Mit hessischen Herdbuchmuttertieren tendenziell übereinstimmende Rangierungen der PrP-Klassen wurden von de Vries *et al.* (2004d) für das frühe Erstlammalter bei Schwarzköpfigen Fleischschafen und für das späte Erstlammalter bei Suffolk beobachtet. Die in der norddeutschen Studie gefundenen signifikanten Differenzen für das frühe Erstlammalter zwischen Texelschafen mit einem und keinem ARR-Haplotyp beliefen sich auf sieben Tage und hatten ihre Ursache in der vergleichsweise großen Zahl von Muttertieren. Diese Beobachtung konnte durch unsere Untersuchungen nicht bestätigt werden.

In keiner Rasse hatte die PrP-Klasse einen signifikanten Einfluss auf die Zahl der geborenen und aufgezogenen Lämmer je Lammung. Die Differenzen reichten je nach Rasse zwischen den einzelnen PrP-Klassen von 0,01 bis 0,2 für die Zahl der geborenen und von 0,02 bis 0,22 in der Zahl der aufgezogenen Lämmer je Lammung. In Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen konnten weder von de Vries *et al.* (2004d; 2005) bei Ablammungen von Schwarzköpfigen Fleischschafen, Suffolk, Texel und Weißen Ostfriesischen Milchschaften noch von Brandt

et al. (2004) bzw. von Brandsma *et al.* (2005) bei Geburten von Merinoland- und Rhönschafen bzw. von Texel oder von Gernand *et al.* (2005) bei Lammungen von Merinoland-, Rhönschafen, Schwarzköpfigen Fleischschafen und Suffolk für die Zahl der geborenen Lämmer signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen PrP-Klassen nachgewiesen werden. Die signifikant höhere Zahl an verendeten Lämmern je Lammung bei Geburten von Merinolandschafen unbekannten PrP-Genotyps im Verhältnis zu Lammungen von Müttern ohne ARR-Haplotyp beruhte auf einem Unterschied von lediglich 0,03 Lämmern und war auf die große Zahl an Lammungen zurückzuführen, die der Auswertung zugrunde lagen. Aus züchterischer Sicht hat diese signifikante, wenn auch sehr geringe Differenz jedoch keine Folgen, da die Zahl der aufgezogenen Lämmer je Lammung bei Merinolandschafen unbekannten PrP-Genotyps im Vergleich zu Muttertieren ohne ARR-Haplotyp letztlich um 0,1 Lamm höher lag. Tendenziell zeigten Suffolk und Rhönschafe ohne ARR-Haplotyp anhand der vorliegenden Daten die meisten geborenen Lämmer. Dies setzte sich innerhalb der hessischen Rhönschafe für die Zahl der aufgezogenen Lämmer fort. Mütter ohne ARR-Haplotyp dominierten mit 0,13 aufgezogenen Lamm mehr pro Geburt tendenziell über die übrigen PrP-Klassen. Für die Rasse Suffolk wurde bereits von Alexander *et al.* (2005) festgestellt, dass der Anteil von Mehrlingsgeburten von Muttertieren ohne R₁₇₁ im Vergleich zu Muttertieren mit R₁₇₁ signifikant größer war. Dies legt einerseits den Verdacht nahe, dass innerhalb der untersuchten amerikanischen Suffolk Population der Haplotyp ARR mit negativen Fruchtbarkeitsparametern assoziiert zu sein scheint. Andererseits muss in Betracht gezogen werden, dass die Heritabilität für die Zahl der geborenen Lämmer gemäß Fogarty (1995) sehr niedrig ist ($h^2 = 0,05$ bis $0,13$), die Fruchtbarkeitsparameter von unterschiedlichen Betrieben erhoben wurden und pro Betrieb meist nur ein Zuchtbock pro Zuchtsaison eingesetzt wurde. Dies könnte in manchen Beständen zu einem homogenen PrP-Haplotypvorkommen geführt haben, was bei widrigem Management und Umweltbedingungen (Loeper *et al.*, 1991a) zu einem geringeren Anteil von Mehrlingsgeburten in diesen Betrieben mit diesen PrP-Haplotypen geführt haben könnte.

Lammungen von hessischen Texelmüttern zeigten eine statistisch nicht abzusichernde gegenläufige Rangierung der PrP-Klassen zu den Ergebnissen von Brandsma *et al.* (2004). Während in der holländischen Studie die geschätzten Zuchtwerte der Wurfgröße für Texelböcke sowohl mit zwei als auch mit einem ARR-Haplotyp signifikant besser waren als von Böcken ohne züchterisch erwünschten Haplotyp, konnte in der vorliegenden Arbeit die tendenziell niedrigste Zahl an geborenen sowie aufgezogenen Lämmern je Lammung bei Geburten von Texelschafen des PrP-Genotyps ARR/ARR beobachtet werden. Dabei ist anzumerken, dass der hessischen Auswertung nur 24 Lammungen von zehn Texelschafen des PrP-Genotyps ARR/ARR zugrunde lagen, die sich auf zwei Betriebe verteilten und von einem dieser Betriebe nur

Einlingsablammungen gemeldet wurden. Die Signifikanz der Differenzen in der holländischen Untersuchung war auf eine sehr große Tierzahl zurückzuführen und hatte keine biologischen Folgen, da die Unterschiede zwischen den Klassen 0,5 bzw. 0,9 geschätzte Zuchtwertpunkte bei einem durchschnittlichen Zuchtwert für die Wurfgröße von 102,6 Punkten betrug.

Weißer Ostfriesischer Milchschaaf mit ARR-Haplotyp dominierten hinsichtlich der Zahl an geborenen Lämmern sowohl in der hessischen wie auch in einer norddeutschen Studie von de Vries *et al.* (2005) über Muttertiere ohne ARR-Haplotyp, wobei die Differenz zwischen den beiden PrP-Klassen für die Zahl der aufgezogenen Lämmer in Hessen geringer wurde, da bei Müttern mit ARR-Haplotyp begründet durch einen Merkmalsantagonismus zwischen den Parametern Zahl der geborenen und verendeten Lämmer höhere Lämmerverluste zu verzeichnen waren. Es muss angemerkt werden, dass in der hessischen Studie 20 Lammungen von acht Muttertieren mit ARR-Haplotyp 215 Lammungen von 53 Mutterschafen ohne ARR-Haplotyp gegenüberstanden.

Die Aufzuchtziffer lag bei den Grauen Gehörnten Heidschnucken auf einem sehr hohen Niveau, was auf ein weitestgehend optimiertes Management hindeutet. Sie variierte um 4 %, wobei Mütter ohne züchterisch erwünschten Haplotyp mit 99,6 % die höchste Aufzuchtziffer hatten. Somit war in dieser PrP-Klasse neben der tendenziell höchsten Zahl an geborenen auch die tendenziell höchste Zahl an aufgezogenen Lämmern zu beobachten. Mutterschafe mit ARR-Haplotyp wiesen 0,14 weniger geborene Lämmer und eine um 2,1 % niedrigere Aufzuchtziffer auf. Begründet werden können diese nicht signifikant niedrigeren Werte dadurch, dass aufgrund der Selektion von Tieren mit ARR-Haplotyp innerhalb der wegen 15,5 % ARR-Haplotyffrequenz relativ kleinen Selektionsbasis zum Teil auch Schafe züchterisch genutzt wurden, die im Falle einer Zugehörigkeit zu der Klasse ohne ARR-Haplotyp von einer weiteren Zuchtnutzung ausgeschlossen worden wären.

Innerhalb der Rasse Shropshire waren die im Vergleich zu Muttertieren unbekannten PrP-Genotyps und mit ARR-Haplotyp signifikant geringeren Lämmerverluste der Schafe ohne ARR-Haplotyp ausschlaggebend für die signifikant beste Aufzuchtziffer dieser PrP-Klasse, die sich in einer um 0,22 bzw. um 0,18 tendenziell, wenn auch nicht signifikant höheren Zahl an aufgezogenen Lämmern je Ablammung bemerkbar machte. Ausschlaggebend für die Unterschiede war die Tatsache, dass einer der in die Berechnung einbezogenen Betriebe innerhalb von 22 Lammungen kein einziges verendetes Lamm gemeldet hatte und von diesem Betrieb 19 der 89 Ablammungen von Muttertieren ohne ARR-Haplotyp, jedoch nur drei der 60 Ablammungen von Muttertieren mit ARR-Haplotyp stammten.

Die durchschnittlichen Geburtsgewichte der Merinolandschafe stimmten mit Angaben von Schlolaut & Wachendörfer (1992) überein, während für Rhönschafe von Beier (1984) mit 3,8 bzw.

4,1 kg geringere Geburtsgewichte angegeben wurden. Eine Erklärung hierfür lieferte Kraus *et al.* (1998), wonach in der Rhönschafpopulation eine Umzüchtung hin zu höheren Gewichten zu beobachten war, die auch mit höheren Geburtsgewichten einhergingen.

Weder die PrP-Klasse des Muttertieres noch die des Lammes hatte auf das durchschnittliche Geburtsgewicht bei Merinoland- und Rhönschafämmern einen signifikanten Einfluss. Damit wurden Untersuchungen von Brandt *et al.* (2004) an einem geringeren Tiermaterial derselben Herkunft bestätigt, die zwar tendenziell niedrigere Geburtsgewichte bei Rhönlämmern von Muttertieren ohne ARR-Haplotyp feststellten, dies aber auf die wenigen Lammungen von einer geringen Anzahl Mutterschafe in dieser PrP-Klasse zurückführten. Die um 250 bzw. 300 g vergleichsweise niedrigeren Geburtsgewichte bei Merinolandschafämmern des PrP-Genotyps ARR/ARR können durch die geringe Tierzahl begründet werden, die dieser PrP-Klasse zugrunde lag. Die Geburtsgewichte von 27 homozygot ARR tragenden Merinolämmern standen den Geburtsgewichten von 329 Lämmern mit ARR-Haplotyp und von 162 Lämmern ohne ARR-Haplotyp gegenüber, da die Frequenz des züchterisch erwünschten Haplotyps bei den Merinolandschafen mit 25,2 % wesentlich geringer war als bei den Rhönschafen mit 67,4 %. Somit war die Selektionsbasis von Elterntieren mit ARR-Haplotyp bei den Rhönschafen eine wesentlich breitere als bei den Merinolandschafen. Das Ausbleiben eines statistisch aussagefähigen Effektes der PrP-Klasse des Lammes sowohl auf das Geburts- als auch das Absetzgewicht bei diesen Rassen wurde bereits von Brandt *et al.* (2004) bzw. von Casellas *et al.* (2005) für das Geburts- und 90 Tage-Gewicht bei Ripollesa Schafen beobachtet, während Alexander *et al.* (2005) bei verschiedenen Rassen keinen signifikanten Unterschied im Geburtsgewicht in Abhängigkeit von dem Vorhandensein von Arginin an Position 171 der Lämmer feststellen konnten, bei Brandsma *et al.* (2005) ging von dem PrP-Genotyp ARR/ARR kein signifikanter Einfluss auf Gewichtsmerkmale der Lämmer aus und Angaben von Vitezica *et al.* (2006) zufolge wurden bei INRA 401 Schafen in Frankreich weder das Geburtsgewicht noch die durchschnittlichen täglichen Zunahmen zwischen Tag 10 und Tag 30 statistisch signifikant von der Anzahl der ARR-Haplotypen des Muttertieres beeinflusst. Für den geschätzten Zuchtwert des 150-Tage-Gewichtes bei Suffolk Böcken abhängig von Arginin oder Glutamin an Position 171 eruierten Prokopová *et al.* (2002) lediglich tendenzielle Differenzen. Bei Texelschafen ermittelten Brandsma *et al.* (2004) jedoch, dass die geschätzten Zuchtwerte für das 135-Tage-Gewicht bei Böcken ohne ARR-Haplotyp gegenüber Böcken mit zwei Kopien des ARR-Haplotyps signifikant besser waren, wobei dies keine biologischen Auswirkungen hatte, da sich die Differenzen als gering darstellten und nur wegen einer sehr großen Tierzahl die Signifikanzschwelle überschritten hatten.

Die Parameter der Mastleistung und Schlachtkörperqualität der in Hessen leistungsgeprüften Bocklämmer der Rasse Merinolandschaf lagen in einem Bereich, der auch von den Leistungsprüfanstalten in Brandenburg (Trilk & Jurkschat, 2003), Sachsen (Walther *et al.*, 2004) und Sachsen-Anhalt (Blum, 2003) für diese Rasse angegeben wurde.

Der durchweg signifikante Einfluss des Schlachtgewichtes auf die Längen- und Breitenmaße des Schlachtkörpers beruhte auf einem linearen Zusammenhang, je schwerer ein Tier, desto größer war es auch.

Das Wachstum wird durch die durchschnittlichen täglichen Zunahmen bestimmt und – wie bereits von Strittmatter (2003) dargelegt – durch den Geburtstyp beeinflusst. Die geringere Geburtssmasse von Mehrlingslämmern und das mit der Anzahl der Lämmer nicht proportional ansteigende Milchangebot des Muttertieres führen neben geringfügig schlechteren täglichen Zunahmen zu einem signifikant höheren Alter bei Prüfbeginn und -ende, wie anhand des vorliegenden Datenmaterials für Merinolandschafelämmer ersichtlich ist. Die bei Mehrlingslämmern festgestellte signifikant schlechtere Nährstoffverwertung kann unter anderem dadurch erklärt werden, dass diese Tiere bei Erreichen des Mastendgewichtes von 42 kg im Vergleich zu Einlingslämmern um ca. 6 Tage älter waren. Gemäß Studien von Butler-Hogg & Johnsson (1986) wird der Fettgehalt des Schlachtkörpers sowohl von der Wachstumsrate als auch vom Alter beeinflusst, wobei ältere Tiere gleichen Gewichtes einen höheren Grad der Verfettung aufweisen und für den Ansatz von Fett mehr Futter aufgewendet werden muss als für den Ansatz für Muskelmasse.

Weder die Merkmale der Mastleistung noch die Schlachtausbeute und die Bemuskelungsparameter wurden bei Merinolandschaf Bocklämmern statistisch aussagekräftig von der PrP-Klasse beeinflusst. Unter den PrP-genotypisierten Lämmern erzielten ARR Träger geringfügig bessere Mastleistungsergebnisse, jedoch auch tendenziell schlechtere Bemuskelungsparameter als Tiere ohne ARR-Haplotyp. Dies wurde für die Prüftagszunahmen und die Bemuskelungspunktzahl dieser Rasse bereits von Buitkamp *et al.* (2005) tendenziell beobachtet. Brandt *et al.* (2004) hingegen stellten im Rahmen einer Feldprüfung bei ARR tragenden Merinolämmern beiderlei Geschlechtes verglichen mit Tieren ohne ARR-Haplotyp tendenziell geringere tägliche Zunahmen bis zu einem Alter von 10 Wochen fest. Die signifikant größere Lendenlänge von ARR tragenden Merinolämmern der vorliegenden Untersuchung wurde durch die geringste Kotelettlänge im Vergleich zu den anderen PrP-Klassen relativiert. Dies resultierte in einer nur geringfügig größeren Gesamtrückenlänge (Gesamtrückenlänge = Lendenlänge + Kotelettlänge) von ARR Trägern gegenüber den nicht PrP-genotypisierten Tieren und Tieren ohne ARR-Haplotyp. Die trotz höherer täglicher Zunahmen geringfügig schlechteren

Bemuskelungsparameter von ARR tragenden Bocklämmern gegenüber Lämmern ohne ARR-Haplotyp lassen sich durch eine höhere Gesamtrückenlänge und Keulenbreite der somit rahmiger wirkenden Böcke erklären, wobei sich der Körpermassezuwachs auf die größeren Körpermaße verteilt und somit zu schlechteren Bemuskelungsparametern führt.

Die Rückenfettdicke, auch Speckmaß B genannt, der hessischen Merinolandschafklämmer mit züchterisch erwünschtem Haplotyp war im Vergleich zu Tieren der übrigen PrP-Klassen signifikant geringer. Dies war ebenfalls auf die größeren Körpermaße, im speziellen Fall auf die größere Gesamtrückenlänge dieser Tiere zurückzuführen. Dieses Merkmal wurde von de Vries *et al.* (2004a) bei verschiedenen Fleischschafrassen und von Prokopová *et al.* (2002) bei Suffolk untersucht, wobei in keiner Rasse die Anzahl der ARR-Haplotypen bzw. des Allels R₁₇₁ einen statistisch abzusichernden Einfluss aufwies und die Rangierungen der PrP-Klassen sich zwischen den Rassen unterschieden. Mit Ausnahme der Schwarzköpfigen Fleischschafe konnten von de Vries *et al.* (2004a) und von de Vries & Drögemüller (2004) signifikante Effekte der PrP-Klasse auf die tägliche Zunahme und die Rückenmuskeldicke nur für nicht PrP genotypisierte Tiere von Fleischschafrassen und der Grauen Gehörnten Heidschnucken festgestellt werden, deren Ergebnisse sich wegen Vorselektion von Seiten der Züchter als deutlich schlechter darstellten. Zu dem gleichen Ergebnis für die durchschnittlichen täglichen Zunahmen verschiedener Rassen kamen Gernand *et al.* (2005).

Ziel der Zucht auf TSE Resistenz ist der Aufbau eines Schafbestandes, der sich gegenüber allen Formen der TSEs, die bei Schafen unter natürlichen Bedingungen auftreten können, als unempfindlich erweist. In erster Linie wird angestrebt, die Tiere selbst vor dem Auftreten von Scrapie und vor dem theoretischen Risiko des Auftretens von BSE zu schützen, da es bereits im Tierschutzgesetz verankert ist, Tiere vor Schmerzen, Leiden und Schäden zu bewahren. Zudem werden die Tierhalter und Schafzüchter vor wirtschaftlichen Einbußen geschützt, die unweigerlich mit dem Auftreten einer Form von TSEs in ihrem Bestand einhergehen. Letzten Endes sollen als Folge der TSE Resistenzzucht Produkte aus Schaffleisch hergestellt werden, die für die menschliche Gesundheit kein Risiko bergen, sich beim Verzehr mit einer Form der TSEs zu infizieren.

Es existieren jedoch Interaktionen zwischen dem TSE Stamm, der Schafrasse und dem PrP-Genotyp, die in einer unterschiedlichen Empfänglichkeit resultieren und bei einer Zucht auf TSE Resistenz in Betracht gezogen werden müssen. Entscheidend ist, welcher TSE Stamm auf welchen PrP-Genotyp aus welcher Schafrasse trifft (Baylis & Goldmann, 2004).

Während der PrP-Genotyp ARQ/ARQ – basierend auf in Deutschland Scrapie-positiv getesteten Schafen verschiedener Rassen – vorläufigen Ergebnissen zufolge über 90 % aller von klassischer Scrapie betroffenen Tiere ausmacht, kann bislang kein Schema für die unterschiedliche Befallsintensität der PrP-Genotypen durch atypische Scrapie Stämme erstellt werden. Vielmehr ist neben allen übrigen PrP-Genotypen auch der gegenüber klassischer Scrapie als resistent geltende PrP-Genotyp ARR/ARR gleichermaßen betroffen (Lühken *et al.*, 2005). Bei der zurzeit gültigen Gesetzeslage ist jedoch nicht zu befürchten, dass durch eine Zucht auf homozygot ARR tragende Tiere die Gefahr des Schafbestandes, an atypischer Scrapie zu erkranken, gesteigert wird. Einerseits bergen Tiere dieses PrP-Genotyps kein Risiko, sich mit klassischer Scrapie zu infizieren, andererseits wird durch die TSE Resistenzzuchtverordnung nicht nur der VRQ-Haplotyp möglichst ausgemerzt, sondern durch die gesteigerte Selektion des ARR-Haplotyps das Vorkommen der übrigen PrP-Haplotypen weitestgehend zurückgedrängt, mit ihnen auch ihr Risiko für atypische Scrapie Stämme. Dem Verbraucherschutz wird damit Genüge geleistet, dass sich die Frequenz des PrP-Genotyps ARQ/ARQ, der die höchste Anfälligkeit bei einer experimentellen BSE Infektion aufweist (Houston & Gravenor, 2003), mehr und mehr verringert. Solange kein TSE Stamm auftritt, der bevorzugt den ARR-Haplotyp befällt, behält die Zucht auf den PrP-Genotyp ARR/ARR nach wie vor ihre Gültigkeit.

Wünschenswert für den Schafbestand und die Schafzüchter nicht nur in Deutschland wäre es, eine entsprechend der NSP-Klassifizierung ebenfalls auf epidemiologische Fakten gestützte Klassifizierung der PrP-Genotypen zu erhalten. Diese Einteilung müsste jedoch für jede Rasse und innerhalb jeder Rasse für jeden zirkulierenden TSE Stamm separat erstellt werden, um die rassespezifische PrP-Genotypzusammensetzung und die Interaktion aus PrP-Genotyp und TSE Stamm miteinbeziehen zu können. Dies würde im TSE Fall eine Vorgehensweise ermöglichen, die sich nicht nur an den Befallsintensitäten der PrP-Genotypen von Schafrassen in Großbritannien orientiert, sondern speziell auf die Gegebenheiten im jeweiligen Land abgestimmt ist.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen kann die Aussage getroffen werden, dass bei einer Zucht auf den PrP-Genotyp ARR/ARR keine negativen Seiteneffekte auf die züchterisch wichtigen Selektionskriterien wie Bonitierungsmerkmale, Fruchtbarkeitsparameter und Ergebnisse der Mastleistung sowie der Schlachtkörperqualität zu erwarten sind. Die Rangierungen der PrP-Klassen änderten sich für die jeweils berechneten Leistungsparameter, so dass in keiner Rasse einer bestimmten PrP-Klasse uneingeschränkt der Vorzug gegeben werden konnte, da keine kontinuierlich guten oder schlechten Ergebnisse erzielt wurden.

Einfluss auf die Ökonomie der Milchschafrhaltung geht unter anderem von möglichen Assoziationen des PrP-Genotyps zu Merkmalen der Milchleistung aus. Derzeitige Untersuchungen implizieren jedoch, dass vom PrP-Genotyp keine signifikanten Effekte auf Milchmenge und Milchqualitätsmerkmale ausgehen.

Um den Ansprüchen einer ökonomisch profitablen Schafzucht gerecht zu werden, ist es von Bedeutung, neben der Zahl der geborenen Lämmer auch die Aufzuchtziffer zu berücksichtigen, um bei einer möglichst hohen Zahl an aufgezogenen Lämmern die Lämmerverluste weitestgehend zu minimieren. Besonders bei Landschaftsrassen wie den Coburger Fuchsschafen, Rhönschafen und Grauen Gehörnten Heidschnucken, die oft widrigen Umweltbedingungen trotzen müssen, ist es von großem Interesse, eine Zuchtpopulation mit möglichst geringen Problemen in der Ablampperiode zu erhalten. Die vorliegende Untersuchung impliziert, dass bei diesen Landschaftsrassen mit einer Zucht auf TSE Resistenz keine signifikanten Veränderungen in der Sterblichkeitsrate von Lämmern bei der Geburt und während der Aufzuchtphase und auch keine Verringerung des Geburtsgewichtes befürchtet werden müssen.

Bei Grauen Gehörnten Heidschnucken als einer Rasse mit einer ARR-Haplotypfrequenz von 15,5 % und bei Shropshire mit einer ARR-Haplotypfrequenz von 30,3 % können die geringfügig niedrigeren Zahlen der geborenen und aufgezogenen Lämmer bei Muttertieren mit züchterisch erwünschtem Haplotyp dadurch gesteigert werden, dass aus der breiten Basis der Mütter ohne ARR-Haplotyp diejenigen mit der besten Leistung selektiert werden und an Böcke mit zunächst einem ARR-Haplotyp angepaart werden (Drögemüller *et al.*, 2003). Die Auswahl von Böcken, die als Träger von nur einem ARR-Haplotyp noch nicht dem Ziel TSE resistenter Tiere entsprechen, ist gerade in kleinen Populationen mit geringen ARR-Haplotypfrequenzen dringend geboten, da ansonsten durch eine zu starke Forcierung der TSE Resistenzzucht nur eine geringe Anzahl von Böcken eingesetzt würde und durch den entstehenden Flaschenhalseffekt eventuell negativere Leistungen der wenigen Bocklinien überproportional in der Population verbreitet würden (Erhardt *et al.*, 2002b).

Bei Texelschafen ist es anzuraten, durch eine gezielte Auswahl der leistungsstärksten und mischerbig ARR tragenden Muttertiere und deren Anpaarung an homozygot ARR tragende Böcke das Leistungsniveau der nächsten Muttergeneration anzuheben, der neben dem PrP-Genotyp ARR/ARR auch eine gute bis sehr gute Fruchtbarkeitsleistung zu Eigen ist.

Für die Zukunft wäre es interessant zu klären, ob Assoziationen zwischen dem PrP-Genotyp und der Eignung zu Landschaftspflege im Hinblick auf Klauenparameter und Klauenprobleme besonders bei Landschaftsrassen einerseits und Resistenzen gegenüber anderen Erkrankungen

andererseits bestehen. So konnte bislang festgestellt werden, dass eine Infektion mit *Teladorsagia circumcincta* die Inkubationszeit für Scrapie verkürzt, die Erkrankungshäufigkeit durch eine Infektion mit diesem Vertreter der Magen-Darm-Strongyliden jedoch nicht beeinflusst wird (Gruner *et al.*, 2004).

Es bleibt die Frage, weshalb durch natürliche Selektion und durch züchterische Maßnahmen lange vor dem Bekanntwerden der genetischen Determinierung von Scrapie beim Schaf bestimmte PrP-Haplotypen, die mit hoher Empfänglichkeit korreliert sind, nicht verschwunden sind, wie an ersten Berichten über das Vorkommen der PrP-Haplotypen in Rassen, die alle fünf PrP-Haplotypen exprimieren (Belt *et al.*, 1995), ersehen werden kann. Eine Möglichkeit besteht darin, dass durch den VRQ-Haplotyp eventuell Resistenz gegenüber früheren Scrapie Stämmen vermittelt wurde, was wiederum ein Argument für den Erhalt der Haplotypdiversität in der Schafpopulation darstellt (Baylis & McIntyre, 2004). Andererseits ist es bislang in keiner Studie gelungen, wegen einer aus statistischer Sicht zu geringen Anzahl von Tieren mit empfänglichen PrP-Haplotypen eine PrP-Klasse zu bilden, die nur aus VRQ Trägern besteht, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die Unterschiede bezüglich des Vorkommens und der Frequenzen der PrP-Haplotypen in den einzelnen Rassen vielleicht gerade auf dem Vorliegen von Assoziationen zwischen den empfänglichen PrP-Haplotypen und wichtigen Selektionskriterien beruhen.

Die Tatsache, dass Tiere gleichen PrP-Genotyps nach Infektion mit demselben Scrapie Stamm nicht immer erkranken, bei einer Erkrankung jedoch auch zum Teil mit erheblichen Unterschieden in der Inkubationszeit reagieren, führt zu der Erkenntnis, dass neben Umweltfaktoren auch andere genetische Faktoren existieren, die auf eine Empfänglichkeit Einfluss nehmen (Lloyd *et al.*, 2001; Moreno *et al.*, 2002). Erste wissenschaftliche Arbeiten haben sich bereits damit beschäftigt, bei Mäusen QTLs außerhalb des PrP-Gens zu identifizieren, die einen Effekt auf die Krankheitsentwicklung aufweisen. Weiterer Forschungsbedarf besteht darin, solche QTLs neben dem bereits bekannten QTL auf dem ovinen Chromosom 18 (Cosseddu *et al.*, 2002) auch beim Schaf zu identifizieren, um besonders im Hinblick auf die neu aufgetretenen atypischen Scrapie Stämme Klarheit über die genetische Determinierung der Empfänglichkeit zu erhalten und diese Erkenntnisse letztendlich auch in Zuchtprogramme einfließen zu lassen.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, einerseits das Auftreten und die Frequenzen der PrP-Haplotypen und PrP-Genotypen bei bedeutenden Schafrassen in Hessen zu untersuchen und andererseits festzustellen, ob zwischen dem TSE Resistenz vermittelnden PrP-Haplotyp ARR und verschiedenen, aus ökonomischer Sicht bedeutenden Leistungs- sowie Fruchtbarkeitsparametern Assoziationen bestehen, die bei einer Zucht auf TSE resistente Schafe, gesetzlich verankert in der TSE Resistenzzuchtverordnung vom 17. Oktober 2005, zu berücksichtigen sind.

Für die Berechnung der PrP-Haplotyp- und PrP-Genotypfrequenzen standen insgesamt 5048 Herdbuchtiere und deren Lämmer aus zwölf Rassen zur Verfügung. Dazu wurden 4426 Tiere nach DNA-Extraktion aus Vollblut an den Positionen 136, 154 und 171 des ovinen Prionproteins mit Hilfe der PCR-RFLP-Methodik genotypisiert. Darüber hinaus wurden die Leistungsdaten der Herdbuchtiere für Assoziationsstudien vom Hessischen Verband für Schafzucht und Schafhaltung e. V. zur Verfügung gestellt. Für die Rassen Coburger Fuchsschaf, Rhönschaf, Schwarzköpfiges Fleischschaf, Suffolk, Texel, Graue Gehörnte Heidschnucke, Merinolandschaf, Weißes Ostfriesisches Milchschaaf und Shropshire wurde der Einfluss der PrP-Klassen ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX sowie einer Vergleichsgruppe bestehend aus Tieren derselben Betriebe jedoch unbekannter PrP-Genotypzusammensetzung (n. g.) auf die Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung und die Fruchtbarkeitsmerkmale frühes und spätes Erstlammalter, durchschnittliche Zwischenlammzeit, Zahl der gesamt geborenen, verendeten und aufgezogenen Lämmer je Lammung und Aufzuchtziffer je Lammung untersucht. Innerhalb der Merinolandschafe und Rhönschafe von der Lehr- und Forschungsstation Oberer Hardthof wurde der Effekt der PrP-Klasse des Muttertieres und des Lammes selbst auf die durchschnittlichen Geburtsgewichte der Lämmer betrachtet. Für Bocklämmer der Rasse Merinolandschaf wurde die PrP-Klasse in Beziehung zu Ergebnissen der Mastleistung und der Schlachtkörperqualität gesetzt.

Zwischen den Rassen zeigten sich sowohl hinsichtlich des PrP-Haplotypvorkommens wie auch hinsichtlich der Frequenzen der einzelnen PrP-Haplotypen und PrP-Genotypen große Unterschiede. Die Rassen Texel und Rhönschaf zeichneten sich durch das Auftreten aller fünf PrP-Haplotypen aus, innerhalb der Texelschafe konnten elf, innerhalb der Rhönschafe zehn PrP-Genotypen nachgewiesen werden. In der Rasse Kamerunschaf wurde der PrP-Haplotyp ARQ zu 100 % festgestellt. Die Frequenz des ARR-Haplotyps reichte von 0 % bei den Kamerunschafen bis zu 80,4 % bei den Dorperschafen. Für die Rassen Dorper, Schwarzköpfiges Fleischschaf, Rhönschaf, Suffolk und Texel betrug die Frequenz des züchterisch erwünschten ARR-Haplotyps über 50 %.

Mit einer Häufigkeit von 10,9 % wurde der Haplotyp VRQ in der Rasse Scottish Blackface bestätigt.

Innerhalb der einzelnen Rassen konnte bei Tieren bekannten PrP-Genotyps nur für Coburger Fuchsschafe eine signifikante Beeinflussung des frühen Erstlammalters und für Shropshire ein signifikanter Einfluss auf die Zahl der verendeten Lämmer und die Aufzuchtziffer je Lammung ermittelt werden, wobei Tiere ohne Kopie des ARR-Haplotyps (XXX/XXX) im Gegensatz zu mischerbig ARR tragenden Tieren (ARR/XXX) signifikant bessere Ergebnisse erzielten. Des Weiteren erreichten Bocklämmer der Rasse Merinolandschaf mit einer Kopie des ARR-Haplotyps (ARR/XXX) hinsichtlich des Speckmaßes B und der Lendenlänge signifikant bessere Leistungen als Tiere ohne ARR-Haplotyp (XXX/XXX).

Anhand der Ergebnisse kann die Aussage getroffen werden, dass für die untersuchten Schafrassen keine negativen Auswirkungen auf die in die Untersuchung einbezogenen, wirtschaftlich bedeutenden Parameter bei einer Zucht auf TSE Resistenz zu erwarten sind. Selbst für Schafrassen mit niedriger ARR-Frequenz stellten sich keine negativen Assoziationen des ARR-Haplotyps zu den Leistungsmerkmalen dar, geringfügig niedrigere Leistungen von ARR Trägern können durch Anpaarung an leistungsstarke Tiere ohne ARR-Haplotyp ausgeglichen werden.

7 Summary

The aims of the present study were on the one hand to determine the incidence and the frequencies of the PrP haplotypes and of the PrP genotypes in important sheep breeds in Hesse and on the other hand to analyze if there exist associations between the PrP haplotype ARR and various economically important production and reproduction traits. The national TSE breeding regulation based on 17th October 2005 requires a selection towards the ARR haplotype that confers resistance towards TSE.

A total of 5048 herd book sheep and their progeny of twelve sheep breeds were available to the PrP haplotype and PrP genotype frequencies. Following DNA extraction 4426 animals were genotyped on the positions 136, 154 and 171 of the ovine PrP using the PCR-RFLP method. Furthermore, information about production and reproduction traits of the herd book sheep were provided by the sheep breeding organisation from Hesse. The effect of the PrP classes ARR/ARR, ARR/XXX, XXX/XXX and of a group of unknown PrP genotype (n. g.) on the scores for wool quality, exterior and muscle mass and on the reproduction traits age at early and late first lambing, average lambing interval, number of lambs born, dead and weaned at each lambing and rearing rate at each lambing was examined in Coburg Fox sheep, Rhoe sheep, German Blackheaded Mutton sheep, Suffolk, Texel, Gray Horned Heath, Merino Land sheep, White East Friesian Milk sheep and Shropshire. For lambs of the Merino Land and Rhoe sheep kept on the Lehr- und Forschungsstation Oberer Hardthof the influence of the PrP genotype class of the ewe and of the lamb itself on the birth weight was evaluated. Furthermore it was determined if associations between growth and carcass traits of station tested male Merino Land sheep lambs and the PrP classes exist.

The frequencies of the PrP allele and PrP genotypes varied between the breeds. In the breeds Texel and Rhoe sheep all five PrP haplotypes were determined, in the Texel and the Rhoe sheep population eleven and ten PrP genotypes respectively were found. The PrP haplotype ARQ was observed with 100 % in Kamerun sheep. The frequencies of the ARR haplotype ranged from 0 % in the Kamerun sheep to 80,4 % in the Dorper breed. The breeds Dorper, German Blackheaded Mutton sheep, Rhoe sheep, Suffolk and Texel showed a frequency of the ARR allele of more than 50 %. With a frequency of 10,9 % the haplotype VRQ was found in the breed Scottish Blackface.

Within the breeds a significant influence of the PrP class of animals with known PrP genotype could only be seen in Coburg Fox sheep on the age at first early lambing and in Shropshire on the number of lambs dead and on the rearing rate at each lambing. Animals with no copy of the ARR

haplotype (XXX/XXX) achieved better results than animals that were heterozygous for the ARR haplotype (ARR/XXX). Male lambs of the breed Merino Land sheep with a copy of the ARR haplotype (ARR/XXX) showed significant lower back fat thickness and significant longer loins than lambs without the desired haplotype (XXX/XXX).

The present data indicate for the examined breeds that breeding to resistance to TSE will not lead to negative effects on the investigated economically important traits. Even in breeds with a low frequency of the ARR haplotype no negative associations of the ARR haplotype on production and reproduction traits are found. Marginally lower performances of animals with a copy of the ARR haplotype can be compensated by selective mating with animals that represent outstanding breeding values but do not have a copy of the ARR haplotype.

8 Literaturverzeichnis

- ACIN, C., MARTIN-BURRIEL, I., GOLDMANN, W., LYAHYAI, J., MONZON, M., BOLEA, R., SMITH, A., RODELLAR, C., BADIOLA, J. J. & ZARAGOZA, P. (2004). Prion protein gene polymorphisms in healthy and scrapie-affected Spanish sheep. *Journal of General Virology* **85**, 2103-2110.
- ALEXANDER, B. M., STOBART, R. H., RUSSELL, W. C., O'ROURKE, K. I., LEWIS, G. S., LOGAN, J. R., DUNCAN, J. V. & MOSS, G. E. (2005). The incidence of genotypes at codon 171 of the prion protein gene (*PRNP*) in five breeds of sheep and production traits of ewes associated with those genotypes. *Journal of Animal Science* **83**, 455-459.
- ALPER, T., HAIG, D. A. & CLARKE, M. C. (1966). The exceptionally small size of the scrapie agent. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **22**, 278-284.
- ALVAREZ, L., ARRANZ, J. J. & PRIMITIVO, F. S. (2006a). Identification of a new leucine haplotype (ALQ) at codon 154 in the ovine prion protein gene in Spanish sheep. *Journal of Animal Science* **84**, 259-265.
- ALVAREZ, L., GUTIERREZ-GIL, B., PRIMITIVO, F. S., DE LA FUENTE, L. F. & ARRANZ, J. J. (2006b). Influence of Prion Protein Genotypes on Milk Production Traits in Spanish Churra Sheep. *Journal of Dairy Science* **89**, 1784-1791.
- ANDREOLETTI, O., BERTHON, P., MARC, D., SARRADIN, P., GROSCLAUDE, J., VAN KEULEN, L., SCHELCHER, F., ELSSEN, J. M. & LANTIER, F. (2000). Early accumulation of PrP^{Sc} in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie. *Journal of General Virology* **81**, 3115-3126.
- ANDREOLETTI, O., LACROUX, C., CHABERT, A., MONNEREAU, L., TABOURET, G., LANTIER, F., BERTHON, P., EYCHENNE, F., LAFOND-BENESTAD, S., ELSSEN, J. M. & SCHELCHER, F. (2002). PrP^{Sc} accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie: influence of foetal PrP genotype and effect on ewe-to-lamb transmission. *Journal of General Virology* **83**, 2607-2616.
- ANDREOLETTI, O., SIMON, S., LACROUX, C., MOREL, N., TABOURET, G., CHABERT, A., LUGAN, S., CORBIERE, F., FERRE, P., FOUCRAS, G., LAUDE, H., EYCHENNE, F., GRASSI, J. & SCHELCHER, F. (2004). PrP^{Sc} accumulation in myocytes from sheep incubating natural scrapie. *Nature Medicine* **10**, 591-593.
- ANDREOLETTI, O., MOREL, N., LACROUX, C., ROUILLON, V., BARC, C., TABOURET, G., SARRADIN, P., BERTHON, P., BERNARDET, P., MATHEY, J., LUGAN, S., COSTES, P., CORBIERE, F., ESPINOSA, J. C., TORRES, J. M., GRASSI, J., SCHELCHER, F. & LANTIER, F. (2006). Bovine spongiform encephalopathy agent in spleen from an ARR/ARR orally exposed sheep. *Journal of General Virology* **87**, 1043-1046.
- ANONYM (1755). Proceedings of the House of Commons.
- ANSARI, H. A., PEARCE, P. D. & MAHER, D. W. (1993). Regional assignment of anchored reference loci to sheep chromosomes. *8th North American Colloquium on Domestic Animal Cytogenetics and Gene Mapping 1993; Guelph, Canada*, 59-61.

- BALDAUF, E., BEEKES, M. & DIRINGER, H. (1997). Evidence for an alternative direct route of access for the scrapie agent to the brain bypassing the spinal cord. *Journal of General Virology* **78**, 1187-1197.
- BARILLET, F., ANDREOLETTI, O., PALHIÈRE, I., AGUERRE, X., ARRANZ, J. M., MINERY, S., SOULAS, C., BELLOC, J. P., BRIOIS, M., FRÉGEAT, G., TEINTURIER, P., AMIGUES, Y., ASTRUC, J. M., BOSCHER, M. Y. & SCHELCHER, F. (2002). Breeding for scrapie resistance using PrP genotyping in the French dairy sheep breeds. *Proceedings of the 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Montpellier, August 19-23, 2002*, Communication 13-44.
- BATE, C. & WILLIAMS, A. (2004). Role of glycosylphosphatidylinositols in the activation of phospholipase A2 and the neurotoxicity of prions. *Journal of General Virology* **85**, 3797-3804.
- BAYLIS, M. & GOLDMANN, W. (2004). The genetics of scrapie in sheep and goats. *Current Molecular Medicine* **4**, 385-396.
- BAYLIS, M. & MCINTYRE, K. M. (2004). Scrapie control under new strain. *Nature* **432**, 810-811.
- BEIER, H. (1984). Untersuchungen über 70 Jahre organisierte Rhönschafzucht und die sich daraus ergebenden Folgerungen für die Zukunft dieser Rasse. *Diss.agr.*, Justus-Liebig-Universität Gießen.
- BELLOF, G., WOLF, A., NADERER, J., SCHUSTER, M. & HOLLWICH, W. (2003). Vergleichende Untersuchungen zum Einfluss von Fütterungsintensität, Geschlecht und Endgewicht auf die Mast- und Schlachtleistung von Lämmern der Rasse Merinolandschaf. *Züchtungskunde* **75**, 53-68.
- BELLWORTHY, S. J., DEXTER, G., STACK, M., CHAPLIN, M., HAWKINS, S. A., SIMMONS, M. M., JEFFREY, M., MARTIN, S., GONZALEZ, L. & HILL, P. (2005a). Natural transmission of BSE between sheep within an experimental flock. *The Veterinary Record* **157**, 206.
- BELLWORTHY, S. J., HAWKINS, S. A. C., GREEN, R. B., BLAMIRE, I., DEXTER, G., DEXTER, I., LOCKEY, R., JEFFREY, M., RYDER, S. J., BERTHELIN-BAKER, C. & SIMMONS, M. M. (2005b). Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy infectivity in Romney sheep up to the onset of clinical disease after oral challenge. *The Veterinary Record* **156**, 197-202.
- BELT, P. B., MUILEMAN, I. H., SCHREUDER, B. E., BOS-DE RUIJTER, J., GIELKENS, A. L. & SMITS, M. A. (1995). Identification of five allelic variants of the sheep PrP gene and their association with natural scrapie. *Journal of General Virology* **76**, 509-517.
- BENESTAD, S. L., SARRADIN, P., THU, B., SCHONHEIT, J., TRANULIS, M. A. & BRATBERG, B. (2003). Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98. *The Veterinary Record* **153**, 202-208.
- BILLINIS, C., PSYCHAS, V., LEONTIDES, L., SPYROU, V., ARGYROUDIS, S., VLEMMAS, I., LEONTIDES, S., SKLAVIADIS, T. & PAPADOPOULOS, O. (2004). Prion protein gene polymorphisms in healthy and scrapie-affected sheep in Greece. *Journal of General Virology* **85**, 547-554.

- BLUM, H. (2003). Jahresbericht der Leistungsprüfung für Schafe 2003. Landesanstalt für Landwirtschaft und Gartenbau Sachsen-Anhalt.
- BOSSERS, A., SCHREUDER, B. E., MUILEMAN, I. H., BELT, P. B. & SMITS, M. A. (1996). PrP genotype contributes to determining survival times of sheep with natural scrapie. *Journal of General Virology* **77**, 2669-2673.
- BOSSERS, A., BELT, P., RAYMOND, G. J., CAUGHEY, B., DE VRIES, R. & SMITS, M. A. (1997). Scrapie susceptibility-linked polymorphisms modulate the in vitro conversion of sheep prion protein to protease-resistant forms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **94**, 4931-4936.
- BOSSERS, A., DE VRIES, R. & SMITS, M. A. (2000). Susceptibility of sheep for scrapie as assessed by in vitro conversion of nine naturally occurring variants of PrP. *Journal of Virology* **74**, 1407-1414.
- BRANDSMA, J. H., JANSSE, L. L. G. & VISSCHER, A. H. (2004). Association between PrP genotypes and litter size and 135 days weight in Texel sheep. *Livestock Production Science* **85**, 59-64.
- BRANDSMA, J. H., JANSSE, L. L. G. & VISSCHER, A. H. (2005). Association between PrP genotypes and performance traits in an experimental Dutch Texel herd. *Livestock Production Science* **95**, 89-94.
- BRANDT, H. (2003). Grundsätze von Zuchtprogrammen auf TSE-Resistenz bei unterschiedlichen Ausgangsfrequenzen der Resistenzgene. *DGfZ-Schriftenreihe* **29**, 63-70.
- BRANDT, H., LÜHKEN, G., LIPSKY, S. & ERHARDT, G. (2004). Der Einfluss von Polymorphismen im Prionprotein-Gen bei Merinoland- und Rhönschafen auf Fruchtbarkeitsmerkmale bei Mutterschafen und Gewichte bei Lämmern. *Züchtungskunde* **76**, 344-353.
- BRANDT, H. (2005). Korrelierte Effekte zwischen PrP-Genotyp und Fruchtbarkeitsmerkmalen beim Schaf. *DGfZ-Schriftenreihe* **39**, 61-67.
- BROWN, P., GIBBS, C. J., JR., RODGERS-JOHNSON, P., ASHER, D. M., SULIMA, M. P., BACOTE, A., GOLDFARB, L. G. & GAJDUSEK, D. C. (1994). Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Annales of Neurology* **35**, 513-529.
- BROWN, D. R., WONG, B. S., HAFIZ, F., CLIVE, C., HASWELL, S. J. & JONES, I. M. (1999). Normal prion protein has an activity like that of superoxide dismutase. *The Biochemical Journal* **344**, 1-5.
- BRUCE, M. E., MCCONNELL, I., FRASER, H. & DICKINSON, A. G. (1991). The disease characteristics of different strains of scrapie in *Sinc* congenic mouse lines: implications for the nature of the agent and host control of pathogenesis. *Journal of General Virology* **72**, 595-603.
- BRUCE, M. E. (1993). Scrapie strain variation and mutation. *British Medical Bulletin* **49**, 822-838.
- BRUCE, M. E., WILL, R. G., IRONSIDE, J. W., MCCONNELL, I., DRUMMOND, D., SUTTIE, A., MCCARDLE, L., CHREE, A., HOPE, J., BIRKETT, C., COUSENS, S., FRASER, H. & BOSTOCK, C.

- J. (1997). Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* **389**, 498-501.
- BRUCE, M. E., BOYLE, A., COUSENS, S., MCCONNELL, I., FOSTER, J., GOLDMANN, W. & FRASER, H. (2002). Strain characterization of natural sheep scrapie and comparison with BSE. *Journal of General Virology* **83**, 695-704.
- BRUCE, M. E. (2003). TSE strain variation. *British Medical Bulletin* **66**, 99-108.
- BUELER, H., FISCHER, M., LANG, Y., BLUETHMANN, H., LIPP, H. P., DEARMOND, S. J., PRUSINER, S. B., AGUET, M. & WEISSMANN, C. (1992). Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. *Nature* **356**, 577-582.
- BUELER, H., AGUZZI, A., SAILER, A., GREINER, R. A., AUTENRIED, P., AGUET, M. & WEISSMANN, C. (1993). Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* **73**, 1339-1347.
- BUITKAMP, J., MENDEL, C. & GÖTZ, K.-U. (2005). Korrelierte Effekte zwischen TSE-Genotyp und Mast- sowie Schlachtleistung. *DGfZ-Schriftenreihe* **39**, 55-60.
- Bundesrat: Empfehlung Agrarausschuss (federführend): Gesundheitsausschuss vom 12.09.2005. Drucksache 637/1/05. <http://dip.bundestag.de/extrakt/15/021/15021983.htm>.
- BURKIN, D. J., JONES, C., BURKIN, H. R., MCGREW, J. A. & BROAD, T. E. (1996). Sheep *CENPB* and *CENPC* genes show a high level of sequence similarity and conserved syntenicity with their human homologs. *Cytogenetics and Cell Genetics* **74**, 86-89.
- BURKIN, D. J., BROAD, T. E., LAMBETH, M. R., BURKIN, H. R. & JONES, C. (1998). New gene assignments using a complete, characterized sheep-hamster somatic cell hybrid panel. *Animal Genetics* **29**, 48-54.
- BUSCHMANN, A., BIACABE, A. G., ZIEGLER, U., BENCSIK, A., MADEC, J. Y., ERHARDT, G., LÜHKEN, G., BARON, T. & GROSCHUP, M. H. (2004a). Atypical scrapie cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns in BSE rapid tests. *Journal of Virological Methods* **117**, 27-36.
- BUSCHMANN, A., LÜHKEN, G., SCHULTZ, J., ERHARDT, G. & GROSCHUP, M. H. (2004b). Neuronal accumulation of abnormal prion protein in sheep carrying a scrapie-resistant genotype PrP^{ARR/ARR}. *Journal of General Virology* **85**, 2727-2733.
- BUSCHMANN, A., LÜHKEN, G., ERHARDT, G. & GROSCHUP, M. H. (2005). Klassische und atypische Erscheinungsformen von Scrapie – Diagnostik und Übertragungsversuche. *DGfZ-Schriftenreihe* **39**, 5-16.
- BUTLER-HOGG, B. W. & JOHNSON, I. D. (1986). Fat partitioning and tissue distribution in crossbred ewes following different growth paths. *Animal Production* **42**, 65-72.
- CALLAHAN, M. A., XIONG, L. & CAUGHEY, B. (2001). Reversibility of scrapie-associated prion protein aggregation. *The Journal of Biological Chemistry* **276**, 28022-28028.

- CARLSON, G. A., KINGSBURY, D. T., GOODMAN, P. A., COLEMAN, S., MARSHALL, S. T., DEARMOND, S., WESTAWAY, D. & PRUSINER, S. B. (1986). Linkage of prion protein and scrapie incubation time genes. *Cell* **46**, 503-511.
- CASELLAS, J., PIEDRAFITA, J., CAJA, G., BACH, R. & FRANCINO, O. (2005). Association analyses between the prion protein locus and reproductive and weight traits in Ripollesa sheep. *Journal of Animal Science* **83**, Supplementum 1, 230-231.
- CASTIGLIONI, B., COMINCINI, S., DRISALDI, B., MOTTA, T. & FERRETTI, L. (1998). Comparative mapping of the prion gene (*PRNP*) locus in cattle, sheep and human with PCR-generated probes. *Mammalian Genome* **9**, 853-855.
- CASTILLA, J., HETZ, C. & SOTO, C. (2004). Molecular mechanisms of neurotoxicity of pathological prion protein. *Current Molecular Medicine* **4**, 397-403.
- CAUGHEY, B. (1991). Cellular metabolism of normal and scrapie-associated forms of PrP. *Seminars in Virology* **2**, 189-196.
- CAUGHEY, B. (2003). Prion protein conversions: insight into mechanisms, TSE transmission barriers and strains. *British Medical Bulletin* **66**, 109-120.
- CHESEBRO, B. (2003). Introduction to the transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases. *British Medical Bulletin* **66**, 1-20.
- COLCHESTER, A. C. F. & COLCHESTER, N. T. H. (2005). The origin of bovine spongiform encephalopathy: the human prion disease hypothesis. *Lancet* **366**, 856-861.
- COLLINGE, S. B., COLLINGE, J. & JEFFERYS, J. G. (1996). Hippocampal slices from prion protein null mice: disrupted Ca^{2+} -activated K^{+} currents. *Neuroscience Letters* **209**, 49-52.
- COSSEDDU, G. M., OUSTRY-VAIMAN, A., JEGO, B., MORENO, C., TAOURIT, S., CRIBIU, E. P., ELSÉN, J. M. & VAIMAN, D. (2002). Sheep/human comparative map in a chromosome region involved in scrapie incubation time shows multiple breakpoints between human chromosomes 14 and 15 and sheep chromosomes 7 and 18. *Chromosome Research* **10**, 369-378.
- CUSHWA, W. T., DODDS, K. G., CRAWFORD, A. M. & MEDRANO, J. F. (1996). Identification and genetic mapping of random amplified polymorphic DNA (RAPD) markers to the sheep genome. *Mammalian Genome* **7**, 580-585.
- DAWSON, M., HOINVILLE, L. J., HOSIE, B. D. & HUNTER, N. (1998). Guidance on the use of PrP genotyping as an aid to the control of clinical scrapie. Scrapie Information Group. *The Veterinary Record* **142**, 623-625.
- DE BOSSCHERE, H., ROELS, S., BENESTAD, S. L. & VANOPDENBOSCH, E. (2004). Scrapie case similar to Nor98 diagnosed in Belgium via active surveillance. *The Veterinary Record* **155**, 707-708.
- DE VRIES, F., BORCHERS, N., DRÖGEMÜLLER, C., HAMANN, H., REINECKE, S., LÜPPING, W. & DISTL, O. (2003a). Analyse der Assoziation zwischen den Prionproteingenotypen und Leistungsmerkmalen bei Fleischschafzucht. *Züchtungskunde* **75**, 249-258.

- DE VRIES, F., HAMANN, H. & DISTL, O. (2003b). Schätzung genetischer Parameter für Landschafzucht. *Archiv für Tierzucht, Dummerdorf* **47**, 351-358.
- DE VRIES, F. & DRÖGEMÜLLER, C. (2004). Zucht auf Scrapie-Resistenz bei der grauen gehörnten Heidschnucke. *Nutztier Spiegel* **1**, 60-64.
- DE VRIES, F., BORCHERS, N., HAMANN, H., DRÖGEMÜLLER, C., REINECKE, S., LÜPPING, W. & DISTL, O. (2004a). Associations between the prion protein genotype and performance traits of meat breeds of sheep. *The Veterinary Record* **155**, 140-143.
- DE VRIES, F., HAMANN, H. & DISTL, O. (2004b). Schätzung genetischer Parameter für Fleisch- und Milchschafrassen. *Züchtungskunde* **76**, 117-126.
- DE VRIES, F., HAMANN, H. & DISTL, O. (2004c). Genetische Parameter für Fruchtbarkeitsmerkmale bei Fleisch- und Milchschafrassen. *Züchtungskunde* **76**, 208-220.
- DE VRIES, F., HAMANN, H., DRÖGEMÜLLER, C., GANTER, M. & DISTL, O. (2004d). Analysis of associations between the prion protein genotype and reproduction traits in meat sheep breeds. *Animal Science* **79**, 397-404.
- DE VRIES, F., HAMANN, H., DRÖGEMÜLLER, C., GANTER, M. & DISTL, O. (2005). Analysis of associations between the prion protein genotypes and production traits in East Friesian milk sheep. *Journal of Dairy Science* **88**, 392-398.
- DEFRA (2001). National Scrapie Plan for Great Britain. Schemes Brochure. Überarbeitet im Juni 2005. unter <http://www.defra.gov.uk/corporate/regulat/forms/ahealth/nsp/nsp1.pdf>.
- DETWILER, L. A. & BAYLIS, M. (2003). The epidemiology of scrapie. *Revue Scientifique et Technique d'Office International d'Epizooties* **22**, 121-143.
- DIAZ, C., VITEZICA, Z. G., RUPP, R., ANDREOLETTI, O. & ELSSEN, J. M. (2005). Polygenic variation and transmission factors involved in the resistance/susceptibility to scrapie in a Romanov flock. *Journal of General Virology* **86**, 849-857.
- DICKINSON, A. G. (1976). Scrapie in sheep and goats. *Frontiers of Biology* **44**, 209-241.
- DICKINSON, A. G. & OUTRAM, G. W. (1988). Genetic aspects of unconventional virus infections: the basis of the virino hypothesis. *Ciba Foundation Symposium* **135**, 63-83.
- DISTL, O. & HAMANN, H. (2005). Stand der Zucht auf TSE-Resistenz in Deutschland. *DGFZ-Schriftenreihe* **39**, 43-54.
- DODELET, V. C. & CASHMAN, N. R. (1998). Prion protein expression in human leukocyte differentiation. *Blood* **91**, 1556-1561.
- DOH-URA, K., TATEISHI, J., SASAKI, H., KITAMOTO, T. & SAKAKI, Y. (1989). Pro----leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Strausler syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **163**, 974-979.

- DRÖGEMÜLLER, C., LEEB, T. & DISTL, O. (2001). PrP genotype frequencies in German breeding sheep and the potential to breed for resistance to scrapie. *The Veterinary Record* **149**, 349-352.
- DRÖGEMÜLLER, C., DE VRIES, F., HAMANN, H. & DISTL, O. (2003). PrP Allelfrequenz-Ermittlung und Simulationsstudien zur Selektion auf Scrapie-Resistenz in deutschen Schafzuchtpopulationen. *Züchtungskunde* **75**, 259-273.
- DRÖGEMÜLLER, C., DE VRIES, F., HAMANN, H., LEEB, T. & DISTL, O. (2004). Breeding German sheep for resistance to scrapie. *The Veterinary Record* **154**, 257-260.
- ELOIT, M., ADJOU, K., COULPIER, M., FONTAINE, J. J., HAMEL, R., LILIN, T., MESSIAEN, S., ANDREOLETTI, O., BARON, T., BENCSIK, A., BIACABE, A. G., BERINGUE, V., LAUDE, H., LE DUR, A., VILOTTE, J. L., COMOY, E., DESLYS, J. P., GRASSI, J., SIMON, S., LANTIER, F. & SARRADIN, P. (2005). BSE agent signatures in a goat. *The Veterinary Record* **156**, 523-524.
- ELSEN, J. M., AMIGUES, Y., SCHELCHER, F., DUCROCQ, V., ANDREOLETTI, O., EYCHENNE, F., KHANG, J. V., POIVEY, J. P., LANTIER, F. & LAPLANCHE, J. L. (1999). Genetic susceptibility and transmission factors in scrapie: detailed analysis of an epidemic in a closed flock of Romanov. *Archives of Virology* **144**, 431-445.
- Empfehlung der DGfZ-Projektgruppe "TSE Resistenzzucht bei Schafen" zur Ermittlung des Prionprotein-Genotyps von Schafen vom 04.11.2003. unter http://www.dgfz-bonn.de/download.php/60/dgfz_empf_04_11_03.pdf.
- Entscheidung 2002/1003/EG der Kommission vom 18. Dezember 2002 zur Festlegung von Mindestanforderungen an eine Erhebung der Prionprotein-Genotypen von Schafrassen. unter http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2002/l_349/l_34920021224de01050107.pdf.
- Entscheidung 2003/100/EG der Kommission vom 13. Februar 2003 zur Festlegung von Mindestanforderungen an die Aufstellung von Programmen zur Züchtung von Schafen auf Resistenz gegen übertragbare spongiforme Enzephalopathien. unter http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2003/l_041/l_04120030214de00410045.pdf.
- ERHARDT, G., BRANDT, H., BREYHAHN, R., FÜRST ZU SOLMS-HOHENSOLMS-LICH, P. R., GRONEVELD, E., GROSCHUP, M. H., LÜHKEN, G., NITTER, G., ROESSLER, H.-J., SCHULTE-COERNE, H., THIEL, H.-J. & WEISS, E. (2002a). Stellungnahme einer gemeinsamen Projektgruppe der Deutschen Gesellschaft für Züchtungskunde e.V. (DGfZ) und der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V. (DVG) zur Genotypisierung von Schafen auf Scrapie-Resistenz. *Züchtungskunde* **74**, 3-5.
- ERHARDT, G., BRANDT, H., BREYHAHN, R., FÜRST ZU SOLMS-HOHENSOLMS-LICH, P. R., GRONEVELD, E., GROSCHUP, M. H., LÜHKEN, G., NITTER, G., ROESSLER, H.-J., SCHULTE-COERNE, H., THIEL, H.-J. & WEISS, E. (2002b). Voraussetzungen und Möglichkeiten für die Genotypisierung von Schafen auf Scrapie-Resistenz im Rahmen von Zuchtprogrammen. *Züchtungskunde* **74**, 6-31.
- ERSDAL, C., ULVUND, M. J., BENESTAD, S. L. & TRANULIS, M. A. (2003). Accumulation of pathogenic prion protein PrP^{Sc} in nervous and lymphoid tissues of sheep with subclinical scrapie. *Veterinary Pathology* **40**, 164-174.

- EU-Report (2004). Scrapie control in the sheep industry in the Netherlands 1 January 2002 – 1 July 2004. Acceleration of the programme that was launched in 1998. unter http://europa.eu.int/comm/food/fs/ah_pcad/eradication/art30_netherlands.pdf.
- EVEREST, S. J., THORNE, L., BARNICLE, D. A., EDWARDS, J. C., ELLIOTT, H., JACKMAN, R. & HOPE, J. (2006). Atypical prion protein in sheep brain collected during the British scrapie-surveillance programme. *Journal of General Virology* **87**, 471-477.
- FARID, A. H. & FAHMY, M. H. (1996). The East Friesian and other European breeds. In *Prolific sheep*. Herausgeber FAHMY, M. H., Seiten 93-108. Cab International, Oxon.
- FARQUHAR, C. F., SOMERVILLE, R. A. & BRUCE, M. E. (1998). Straining the prion hypothesis. *Nature* **391**, 345-346.
- FISHER, E., TELLING, G. & COLLINGE, J. (1998). Prions and the prion disorders. *Mammalian Genome* **9**, 497-502.
- FOGARTY, N. M. (1995). Genetic parameters for live weight, fat and muscle measurements, wool production and reproduction in sheep: a review. *Animal Breeding Abstracts* **63**, 101-143.
- FOSTER, J. D. & DICKINSON, A. G. (1988a). Genetic control of scrapie in Cheviot and Suffolk sheep. *The Veterinary Record* **123**, 159.
- FOSTER, J. D. & DICKINSON, A. G. (1988b). The unusual properties of CH1641, a sheep-passaged isolate of scrapie. *The Veterinary Record* **123**, 5-8.
- FOSTER, J. D., HOPE, J. & FRASER, H. (1993). Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep and goats. *The Veterinary Record* **133**, 339-341.
- FOSTER, J. D., PARNHAM, D., CHONG, A., GOLDMANN, W. & HUNTER, N. (2001a). Clinical signs, histopathology and genetics of experimental transmission of BSE and natural scrapie to sheep and goats. *The Veterinary Record* **148**, 165-171.
- FOSTER, J. D., PARNHAM, D. W., HUNTER, N. & BRUCE, M. (2001b). Distribution of the prion protein in sheep terminally affected with BSE following experimental oral transmission. *Journal of General Virology* **82**, 2319-2326.
- FOSTER, J. D., GOLDMANN, W., MCKENZIE, C., SMITH, A., PARNHAM, D. W. & HUNTER, N. (2004). Maternal transmission studies of BSE in sheep. *Journal of General Virology* **85**, 3159-3163.
- FRASER, H. & DICKINSON, A. G. (1968). The sequential development of the brain lesion of scrapie in three strains of mice. *Journal of Comparative Pathology* **78**, 301-311.
- GAJDUSEK, D. C. & ZIGAS, V. (1957). Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea – the endemic occurrence of "kuru" in the native population. *The New England Journal of Medicine* **257**, 974-978.
- GAJDUSEK, D. C., GIBBS, C. J., JR. & ALPERS, M. (1966). Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* **209**, 794-796.

- GERNAND, E., LENZ, H., MOOG, U. & WASSMUTH, R. (2005). Untersuchungen von Assoziationen zwischen dem Prion-Protein-Gen und Leistungseigenschaften beim Schaf an Stations- und Felddaten. *Archiv für Tierzucht, Dummerdorf* **48**, 383-395.
- GOLDMANN, W., HUNTER, N., FOSTER, J. D., SALBAUM, J. M., BEYREUTHER, K. & HOPE, J. (1990). Two alleles of a neural protein gene linked to scrapie in sheep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **87**, 2476-2480.
- GOLDMANN, W., HUNTER, N., BENSON, G., FOSTER, J. D. & HOPE, J. (1991). Different scrapie-associated fibril proteins (PrP) are encoded by lines of sheep selected for different alleles of the Sip gene. *Journal of General Virology* **72**, 2411-2417.
- GOLDMANN, W., HUNTER, N., SMITH, G., FOSTER, J. & HOPE, J. (1994). PrP genotype and agent effects in scrapie: change in allelic interaction with different isolates of agent in sheep, a natural host of scrapie. *Journal of General Virology* **75**, 989-995.
- GOLDMANN, W., O'NEILL, G., CHEUNG, F., CHARLESON, F., FORD, P. & HUNTER, N. (1999). PrP (prion) gene expression in sheep may be modulated by alternative polyadenylation of its messenger RNA. *Journal of General Virology* **80**, 2275-2283.
- GOMBOJAV, A., ISHIGURO, N., HORIUCHI, M., SERJMYADAG, D., BYAMBAA, B. & SHINAGAWA, M. (2003). Amino acid polymorphisms of PrP gene in Mongolian sheep. *The Journal of Veterinary Medical Science* **65**, 75-81.
- GORDON, W. S. (1946). Advances in veterinary research. *The Veterinary Record* **58**, 516-520.
- GRETZSCHEL, A., BUSCHMANN, A., EIDEN, M., ZIEGLER, U., LÜHKEN, G., ERHARDT, G. & GROSCHUP, M. H. (2005). Strain typing of german transmissible spongiform encephalopathies field cases in small ruminants by biochemical methods. *Journal of Veterinary Medicine. B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health* **52**, 55-63.
- GRIFFITH, J. S. (1967). Self-replication and scrapie. *Nature* **215**, 1043-1044.
- GRUNER, L., ELSÉN, J. M., VU TIEN KHANG, J., EYCHENNE, F., CARITEZ, J. C., JACQUIET, P., ANDREOLETTI, O., SARRADIN, P., CORTET, J., RICHER, N. & LEROUX, H. (2004). Nematode parasites and scrapie: experiments in sheep and mice. *Parasitology Research* **93**, 493-498.
- GUO, X., KUPFER, D. M., FITCH, G. Q., ROE, B. A. & DESILVA, U. (2003). Identification of a novel lysine-171 allele in the ovine prion protein (PRNP) gene. *Animal Genetics* **34**, 303-305.
- HADLOW, W. J. (1959). Scrapie and kuru. *Lancet* **2**, 289-290.
- HARRIES-JONES, R., KNIGHT, R., WILL, R. G., COUSENS, S., SMITH, P. G. & MATTHEWS, W. B. (1988). Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **51**, 1113-1119.
- HARRIS, D. A. (1999). Cellular biology of prion diseases. *Clinical Microbiology Reviews* **12**, 429-444.
- HEATON, M. P., LEYMASTER, K. A., FREKING, B. A., HAWK, D. A., SMITH, T. P., KEELE, J. W., SNELLING, W. M., FOX, J. M., CHITKO-MCKOWN, C. G. & LAEGREID, W. W. (2003). Prion

gene sequence variation within diverse groups of U.S. sheep, beef cattle, and deer. *Mammalian Genome* **14**, 765-777.

HEGGEBO, R., GONZALEZ, L., PRESS, C. M., GUNNES, G., ESPENES, A. & JEFFREY, M. (2003). Disease-associated PrP in the enteric nervous system of scrapie-affected Suffolk sheep. *Journal of General Virology* **84**, 1327-1338.

HESSISCHES DIENSTLEISTUNGSZENTRUM FÜR LANDWIRTSCHAFT, GARTENBAU UND NATURSCHUTZ, TIERZUCHTZENTRUM NEU-ULRICHSTEIN. (2001). 30. *Prüfung der Mastleistung und des Schlachtkörperwertes beim Schaf*.

HILL, A. F., DESBRUSLAIS, M., JOINER, S., SIDLE, K. C., GOWLAND, I., COLLINGE, J., DOEY, L. J. & LANTOS, P. (1997). The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* **389**, 448-450.

HOPE, J., WOOD, S. C., BIRKETT, C. R., CHONG, A., BRUCE, M. E., CAIRNS, D., GOLDMANN, W., HUNTER, N. & BOSTOCK, C. J. (1999). Molecular analysis of ovine prion protein identifies similarities between BSE and an experimental isolate of natural scrapie, CH1641. *Journal of General Virology* **80**, 1-4.

HOUSTON, E. F. & GRAVENOR, M. B. (2003). Clinical signs in sheep experimentally infected with scrapie and BSE. *The Veterinary Record* **152**, 333-334.

HOUSTON, F., GOLDMANN, W., CHONG, A., JEFFREY, M., GONZALEZ, L., FOSTER, J., PARNHAM, D. & HUNTER, N. (2003). Prion diseases: BSE in sheep bred for resistance to infection. *Nature* **423**, 498.

HSIAO, K., BAKER, H. F., CROW, T. J., POULTER, M., OWEN, F., TERWILLIGER, J. D., WESTAWAY, D., OTT, J. & PRUSINER, S. B. (1989). Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Straussler syndrome. *Nature* **338**, 342-345.

<http://www.futura-sciences.com>

<http://www.thearkdb.org>

HUNDT, C., PEYRIN, J. M., HAIK, S., GAUCZYNSKI, S., LEUCHT, C., RIEGER, R., RILEY, M. L., DESLYS, J. P., DORMONT, D., LASMEZAS, C. I. & WEISS, S. (2001). Identification of interaction domains of the prion protein with its 37-kDa/67-kDa laminin receptor. *The EMBO Journal* **20**, 5876-5886.

HUNTER, N. & HOPE, J. (1991). The genetics of scrapie susceptibility in sheep. In *Breeding for disease resistance in farm animals*. Herausgeber OWEN, J. B. & AXFORD, R. F. E., Seiten 329-344. CAB International, Oxon.

HUNTER, N., DANN, J. C., BENNETT, A. D., SOMERVILLE, R. A., MCCONNELL, I. & HOPE, J. (1992). Are *Sinc* and the PrP gene congruent? Evidence from PrP gene analysis in *Sinc* congenic mice. *Journal of General Virology* **73**, 2751-2755.

HUNTER, N., FOSTER, J. D., GOLDMANN, W., STEAR, M. J., HOPE, J. & BOSTOCK, C. (1996). Natural scrapie in a closed flock of Cheviot sheep occurs only in specific PrP genotypes. *Archives of Virology* **141**, 809-824.

- HUNTER, N. (1997). Molecular biology and genetics of scrapie in sheep. In *The genetics of sheep*. Herausgeber PIPER, L. & RUVINSKY, A., Seiten 225-240. CAB International, Oxon.
- HUNTER, N., GOLDMANN, W., FOSTER, J. D., CAIRNS, D. & SMITH, G. (1997). Natural scrapie and PrP genotype: case-control studies in British sheep. *The Veterinary Record* **141**, 137-140.
- HUNTER, N. & CAIRNS, D. (1998). Scrapie-free Merino and Poll Dorset sheep from Australia and New Zealand have normal frequencies of scrapie-susceptible PrP genotypes. *Journal of General Virology* **79**, 2079-2082.
- HUNTER, N., GOLDMANN, W., MARSHALL, E. & O'NEILL, G. (2000). Sheep and goats: natural and experimental TSEs and factors influencing incidence of disease. *Archives of Virology Supplementum* **16**, 181-188.
- HUNTER, N., FOSTER, J., CHONG, A., MCCUTCHEON, S., PARNHAM, D., EATON, S., MACKENZIE, C. & HOUSTON, F. (2002). Transmission of prion diseases by blood transfusion. *Journal of General Virology* **83**, 2897-2905.
- HUNTER, N. (2003). Scrapie and experimental BSE in sheep. *British Medical Bulletin* **66**, 171-183.
- IKEDA, T., HORIUCHI, M., ISHIGURO, N., MURAMATSU, Y., KAI-UWE, G. D. & SHINAGAWA, M. (1995). Amino acid polymorphisms of PrP with reference to onset of scrapie in Suffolk and Corriedale sheep in Japan. *Journal of General Virology* **76**, 2577-2581.
- ISLER, B. J., FREKING, B. A., THALLMAN, R. M., HEATON, M. P. & LEYMASTER, K. A. (2006). Evaluation of associations between prion haplotypes and growth, carcass, and meat quality traits in a Dorset x Romanov sheep population. *Journal of Animal Science* **84**, 783-788.
- JEFFREY, M., RYDER, S., MARTIN, S., HAWKINS, S. A., TERRY, L., BERTHELIN-BAKER, C. & BELLWORTHY, S. J. (2001). Oral inoculation of sheep with the agent of bovine spongiform encephalopathy (BSE). 1. Onset and distribution of disease-specific PrP accumulation in brain and viscera. *Journal of Comparative Pathology* **124**, 280-289.
- Journal Officiel du 18 avril 2003. Le programme national d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante officialisé. Page 6928. (français)
- Journal Officiel du 14 septembre 2004. Arrêté du 24 août 2004 fixant les mesures techniques et financières relatives au programme national d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante. Page 16086. (français)
- JUNGHANS, F., TEUFEL, B., BUSCHMANN, A., STENG, G. & GROSCHUP, M. H. (1998). Genotyping of German sheep with respect to scrapie susceptibility. *The Veterinary Record* **143**, 340-341.
- KALLWEIT, E. & SMIDT, D. (1981). Möglichkeiten zur Verbesserung der Fruchtbarkeit und Verminderung von Aufzuchtverlusten in der Schafzucht. *Züchtungskunde* **53**, 435-450.
- KAO, R. R., HOUSTON, F., BAYLIS, M., CHIHOTA, C. M., GOLDMANN, W., GRAVENOR, M. B., HUNTER, N. & MCLEAN, A. R. (2003). Epidemiological implications of the susceptibility to BSE of putatively resistant sheep. *Journal of General Virology* **84**, 3503-3512.

- KAULFUSS, K. H. (2003). Fortpflanzung und Lämmererzeugung. In *Schafzucht*. Herausgeber STRITTMATTER, K., Seiten 163-200. Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart.
- KIM, C. L., KARINO, A., ISHIGURO, N., SHINAGAWA, M., SATO, M. & HORIUCHI, M. (2004). Cell-surface retention of PrP^C by anti-PrP antibody prevents protease-resistant PrP formation. *Journal of General Virology* **85**, 3473-3482.
- KRAUS, M., BEUING, R., GAULY, M. & ERHARDT, G. (1998). Zum Zuchtziel beim Rhönschaf im Hinblick auf Mutterschafgewicht und Fruchtbarkeit unter dem Aspekt extensiver und intensiver Haltung. *Archiv für Tierzucht, Dummerdorf* **41**, 99-109.
- KRÄUBLICH, H. & BREM, G. (1997). *Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre für Tiermediziner*, Vol. 1. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- KÜBLER, E., OESCH, B. & RAEHER, A. J. (2003). Diagnosis of prion diseases. *British Medical Bulletin* **66**, 267-279.
- KUTZER, T., PFEIFFER, I. & BRENIG, B. (2002). Identification of new allelic variants in the ovine prion protein (PrP) gene. *Journal of Animal Breeding and Genetics* **119**, 201-208.
- LAPLANCHE, J. L., CHATELAIN, J., WESTAWAY, D., THOMAS, S., DUSSAUCY, M., BRUGERE-PICOUX, J. & LAUNAY, J. M. (1993). PrP polymorphisms associated with natural scrapie discovered by denaturing gradient gel electrophoresis. *Genomics* **15**, 30-37.
- LASMEZAS, C. I. (2003). Putative functions of PrP^C. *British Medical Bulletin* **66**, 61-70.
- LAWSON, V. A., COLLINS, S. J., MASTERS, C. L. & HILL, A. F. (2005). Prion protein glycosylation. *Journal of Neurochemistry* **93**, 793-801.
- LEE, I. Y., WESTAWAY, D., SMIT, A. F., WANG, K., SETO, J., CHEN, L., ACHARYA, C., ANKENER, M., BASKIN, D., COOPER, C., YAO, H., PRUSINER, S. B. & HOOD, L. E. (1998). Complete genomic sequence and analysis of the prion protein gene region from three mammalian species. *Genome Research* **8**, 1022-1037.
- LLOYD, S. E., ONWUAZOR, O. N., BECK, J. A., MALLINSON, G., FARRALL, M., TARGONSKI, P., COLLINGE, J. & FISHER, E. M. (2001). Identification of multiple quantitative trait loci linked to prion disease incubation period in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **98**, 6279-6283.
- LOEPER, A., PETERS, K. J. & VON KORN, S. (1991a). Ansätze zur züchterischen Verbesserung der Fruchtbarkeitsleistung in der Schafzucht – 1. Mitteilung: Systematische Einflüsse auf die Reproduktionsleistung. *Züchtungskunde* **63**, 65-78.
- LOEPER, A., PETERS, K. J. & VON KORN, S. (1991b). Ansätze zur züchterischen Verbesserung der Fruchtbarkeitsleistung in der Schafzucht – 2. Mitteilung: Genetische Fundierung des Ablamm- und Aufzuchtergebnisses. *Züchtungskunde* **63**, 94-103.
- LÜHKEN, G., BUSCHMANN, A., GROSCHUP, M. H. & ERHARDT, G. (2004). Prion protein allele A₁₃₆H₁₅₄Q₁₇₁ is associated with high susceptibility to scrapie in purebred and crossbred German Merinoland sheep. *Archives of Virology* **149**, 1571-1580.

- LÜHKEN, G., BUSCHMANN, A., GROSCHUP, M. H. & ERHARDT, G. (2005). Klassische und atypische Erscheinungsformen von Scrapie – Genetische Grundlagen. *DGfZ-Schriftenreihe* **39**, 17-23.
- LÜHKEN, G., BRANDT, H. R., BUSCHMANN, A., GROSCHUP, M. H. & ERHARDT, G. (2006a). Microsatellite *CTSB12* is located distal to the ovine prion protein gene on OAR13 and is not associated with scrapie susceptibility. *Animal Genetics* **37**, 426-427.
- LÜHKEN, G., LIPSKY, S., PETER, C. & ERHARDT, G. (2006b). Prion protein polymorphisms in marginal European and Middle East sheep breeds in respect to genetically based eradication strategies in TSE-affected sheep flocks. *eingereicht*.
- MABBOTT, N. A. & BRUCE, M. E. (2001). The immunobiology of TSE diseases. *Journal of General Virology* **82**, 2307-2318.
- MADDOX, J. F., RIFFKIN, C. D. & BEH, K. J. (2000). Dinucleotide repeat polymorphism at the ovine *McMA1*, *McMA2*, *McMA5*, *McMA8*, *McMA9*, *McMA11*, *McMA14*, *McMA20*, *McMA24*, *McMA26* loci. *Animal Genetics* **31**, 148-149.
- MADEC, J. Y., SIMON, S., LEZMI, S., BENCSIK, A., GRASSI, J. & BARON, T. (2004). Abnormal prion protein in genetically resistant sheep from a scrapie-infected flock. *Journal of General Virology* **85**, 3483-3486.
- MANOLAKOU, K., BEATON, J., MCCONNELL, I., FARQUAR, C., MANSON, J., HASTIE, N. D., BRUCE, M. & JACKSON, I. J. (2001). Genetic and environmental factors modify bovine spongiform encephalopathy incubation period in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **98**, 7402-7407.
- MARTIN, S., GONZALEZ, L., CHONG, A., HOUSTON, F. E., HUNTER, N. & JEFFREY, M. (2005). Immunohistochemical characteristics of disease-associated PrP are not altered by host genotype or route of inoculation following infection of sheep with bovine spongiform encephalopathy. *Journal of General Virology* **86**, 839-848.
- MASON, I. L. (1996). *A world dictionary of livestock breed, types and varieties*. CAB International, Wallingford.
- MCGOWAN, J. P. (1922). Scrapie in sheep. *Scottish Journal of Agriculture* **5**, 365-375.
- MENDEL, C. (1988). Genetische, physiologische und umweltbedingte Einflüsse auf die Fruchtbarkeit von Bergschafen. *Diss.med.vet.*, Technische Universität München.
- MENDEL, C. & ZINDATH, W. (2004). Zuchtbericht der Bayerischen Herdbuchgesellschaft für Schafzucht. *Der Bayerische Schafhalter* **3**, 7-11.
- MOHAN, J., BRUCE, M. E. & MABBOTT, N. A. (2005). Follicular dendritic cell dedifferentiation reduces scrapie susceptibility following inoculation via the skin. *Immunology* **114**, 225-234.
- MORENO, C. R., LANTIER, I., LANTIER, F., ANDREOLETTI, O., VAIMAN, D., SARRADIN, P., ECHYENNE, F., CRIBIU, E. P., COSSEDDU, G. & ELSÉN, J. M. (2002). Transposition to sheep of mouse quantitative trait loci (QTL) influencing susceptibility to prion diseases. *Proceedings of the 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Montpellier, August 19-23, 2002*, Communication 13-21.

- MORENO, C. R., LANTIER, F., LANTIER, I., SARRADIN, P. & ELSSEN, J. M. (2003). Detection of new quantitative trait Loci for susceptibility to transmissible spongiform encephalopathies in mice. *Genetics* **165**, 2085-2091.
- MOUDJOU, M., FROBERT, Y., GRASSI, J. & LA BONNARDIERE, C. (2001). Cellular prion protein status in sheep: tissue-specific biochemical signatures. *Journal of General Virology* **82**, 2017-2024.
- MOUM, T., OLSAKER, I., HOPP, P., MODAL, T., VALHEIM, M. & BENESTAD, S. L. (2005). Polymorphisms at codons 141 and 154 in the ovine prion protein gene are associated with scrapie Nor98 cases. *Journal of General Virology* **86**, 231-235.
- ONNASCH, H., GUNN, H. M., BRADSHAW, B. J., BENESTAD, S. L. & BASSET, H. F. (2004). Two Irish cases of scrapie resembling Nor98. *The Veterinary Record* **155**, 636-637.
- ORGE, L., GALO, A., MACHADO, C., LIMA, C., OCHOA, C., SILVA, J., RAMOS, M. & SIMAS, J. P. (2004). Identification of putative atypical scrapie in sheep in Portugal. *Journal of General Virology* **85**, 3487-3491.
- O'ROURKE, K. I., HOLYOAK, G. R., CLARK, W. W., MICKELSON, J. R., WANG, S., MELCO, R. P., BESSER, T. E. & FOOTE, W. C. (1997). PrP genotypes and experimental scrapie in orally inoculated Suffolk sheep in the United States. *Journal of General Virology* **78**, 975-978.
- O'ROURKE, K. I., BASZLER, T. V., BESSER, T. E., MILLER, J. M., CUTLIP, R. C., WELLS, G. A. H., RYDER, S. J., PARISH, S. M., HAMIR, A. N., COCKETT, N. E., JENNY, A. & KNOWLES, D. P. (2000). Preclinical diagnosis of scrapie by immunohistochemistry of third eyelid lymphoid tissue. *Journal of Clinical Microbiology* **38**, 3254-3259.
- PALHIÈRE, I., FRANÇOIS, D., ELSSEN, J. M., BARILLET, F., AMIGUES, Y., PERRET, G. & BOUIX, J. (2002). Allele frequencies of the PrP gene in 29 French sheep breeds. Possible use in selection for resistance to scrapie. *Proceedings of the 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Montpellier, August 19-23, 2002*, Communication 13-13.
- PATTISON, I. H., HOARE, M. N., JEBBETT, J. N. & WATSON, W. A. (1974). Further observations on the production of scrapie in sheep by oral dosing with foetal membranes from scrapie-affected sheep. *The British Veterinary Journal* **130**, 115-117.
- PONZ, R., TEJEDOR, M. T., MONTEAGUDO, L. V. & ARRUGA, M. V. (2006). Scrapie resistance alleles are not associated with lower prolificity in Rasa Aragonesa sheep. *Research in Veterinary Science* **81**, 37-39.
- PRIOLA, S. A. & VORBERG, I. (2004). Identification of possible animal origins of prion disease in human beings. *Lancet* **363**, 2013-2014.
- PROKOPOVÁ, L., LEWIS, R. M., DINGWALL, W. S. & SIMM, G. (2002). Scrapie genotype: a correlation with lean growth rate? *Proceedings of the 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Montpellier, August 19-23, 2002*, Communication 13-44.
- PRUSINER, S. B. (1982). Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* **216**, 136-144.

- PRUSINER, S. B., SCOTT, M., FOSTER, D., PAN, K. M., GROTH, D., MIRENDA, C., TORCHIA, M., YANG, S. L., SERBAN, D. & CARLSON, G. A. (1990). Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. *Cell* **63**, 673-686.
- PRUSINER, S. B. (1998). Prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **95**, 13363-13383.
- Richtlinie 89/361/EWG des Rates vom 30. Mai 1989 über reinrassige Zuchtschafe und -ziegen. unter http://europa.eu.int/comm/food/animal/zootechnics/legislation_de.htm.
- RIESNER, D. (2003). Biochemistry and structure of PrP^C and PrP^{Sc}. *British Medical Bulletin* **66**, 21-33.
- RYDERS, M. L. (1984). Sheep. In *Evolution of domesticated animals*. Herausgeber MASON, I. L., Seiten 62-84. Longman, London & New York.
- SAVAS, T., RÖHE, R. & KALM, E. (2000). Schätzung genetischer Parameter für die Fruchtbarkeitsleistung beim Schaf. *Züchtungskunde* **72**, 217-229.
- SCHLOLAUT, W. & WACHENDÖRFER, G. (1992). *Handbuch Schafhaltung*. DLG-Verlags-GmbH, Frankfurt am Main.
- SCHOCH, G., SEEGER, H., BOGOUSLAVSKY, J., TOLNAY, M., JANZER, R. C., AGUZZI, A. & GLATZEL, M. (2006). Analysis of prion strains by PrP^{Sc} profiling in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Public Library of Science Medicine* **3**, 236-244.
- SCHREUDER, B. E., VAN KEULEN, L. J., VROMANS, M. E., LANGEVELD, J. P. & SMITS, M. A. (1998). Tonsillar biopsy and PrP^{Sc} detection in the preclinical diagnosis of scrapie. *The Veterinary Record* **142**, 564-568.
- SIGURDSSON, B. (1954). Rida, a chronic encephalitis of sheep with general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. *The British Veterinary Journal* **110**, 341-354.
- SMITH, A. J., HULME, D. J., SILK, J. P., REDWIN, J. M. & BEH, K. J. (1995). Thirteen polymorphic ovine microsatellites. *Animal Genetics* **26**, 277-278.
- STEPHENSON, D. A., CHIOTTI, K., EBELING, C., GROTH, D., DEARMOND, S. J., PRUSINER, S. B. & CARLSON, G. A. (2000). Quantitative trait loci affecting prion incubation time in mice. *Genomics* **69**, 47-53.
- STÖCKEL, J., SAFAR, J., WALLACE, A. C., COHEN, F. E. & PRUSINER, S. B. (1998). Prion protein selectively binds copper(II) ions. *Biochemistry* **37**, 7185-7193.
- STRITTMATTER, K. (2003). *Schafzucht*. Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart.
- TAYLOR, D. M., MCCONNELL, I. & FRASER, H. (1996). Scrapie infection can be established readily through skin scarification in immunocompetent but not immunodeficient mice. *Journal of General Virology* **77**, 1595-1599.

- TELLING, G. C., PARCHI, P., DEARMOND, S. J., CORTELLI, P., MONTAGNA, P., GABIZON, R., MASTRIANNI, J., LUGARESI, E., GAMBETTI, P. & PRUSINER, S. B. (1996). Evidence for the conformation of the pathologic isoform of the prion protein enciphering and propagating prion diversity. *Science* **274**, 2079-2082.
- TGRDEU (2004). Zentrale Dokumentation Tiergenetischer Ressourcen in Deutschland unter <http://www.genres.de>.
- THORGEIRSDOTTIR, S., SIGURDARSON, S., THORISSON, H. M., GEORGSSON, G. & PALSDOTTIR, A. (1999). PrP gene polymorphism and natural scrapie in Icelandic sheep. *Journal of General Virology* **80**, 2527-2534.
- TOBLER, I., GAUS, S. E., DEBOER, T., ACHERMANN, P., FISCHER, M., RULICKE, T., MOSER, M., OESCH, B., MCBRIDE, P. A. & MANSON, J. C. (1996). Altered circadian activity rhythms and sleep in mice devoid of prion protein. *Nature* **380**, 639-642.
- TRANULIS, M. A., OSLAND, A., BRATBERG, B. & ULVUND, M. J. (1999). Prion protein gene polymorphisms in sheep with natural scrapie and healthy controls in Norway. *Journal of General Virology* **80**, 1073-1077.
- TRILK, J. & JURKSCHAT, M. (2003). Leistungsprüfbericht 2002: Rind, Schwein und Schaf. Ministerium für Landwirtschaft, Umweltschutz und Raumordnung des Landes Brandenburg.
- TUO, W., O'ROURKE, K. I., ZHUANG, D., CHEEVERS, W. P., SPRAKER, T. R. & KNOWLES, D. P. (2002). Pregnancy status and fetal prion genetics determine PrP^{Sc} accumulation in placentomes of scrapie-infected sheep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **99**, 6310-6315.
- VACCARI, G., PETRAROLI, R., AGRIMI, U., ELEN, C., PERFETTI, M. G., DI BARI, M. A., MORELLI, L., LIGIOS, C., BUSANI, L., NONNO, R. & DI GUARDO, G. (2001). PrP genotype in Sarda breed sheep and its relevance to scrapie. Brief report. *Archives of Virology* **146**, 2029-2037.
- VAN KEULEN, L. J., SCHREUDER, B. E., VROMANS, M. E., LANGEVELD, J. P. & SMITS, M. A. (2000). Pathogenesis of natural scrapie in sheep. *Archives of Virology. Supplementum* **16**, 57-71.
- Verordnung (EG) Nr. 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2001 mit Vorschriften zur Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien. unter http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2001/l_147/l_14720010531de00010040.pdf.
- Verordnung (EG) Nr. 260/2003 der Kommission vom 12. Februar 2003 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Tilgung von transmissiblen spongiformen Enzephalopathien bei Schafen und Ziegen und der Regeln für den Handel mit lebenden Schafen und Ziegen sowie mit Rinderembryonen. unter http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2003/l_037/l_03720030213de00070011.pdf.
- Verordnung (EG) Nr. 1492/2004 der Kommission vom 23. August 2004 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Maßnahmen zur Tilgung transmissibler spongiformer Enzephalopathien bei Rindern, Schafen und Ziegen, hinsichtlich des Handels mit und der Einfuhr von Samen und

- Embryonen von Schafen und Ziegen sowie hinsichtlich des spezifizierten Risikomaterials. unter http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2004/l_274/l_27420040824de00030008.pdf.
- Verordnung (EG) Nr. 260/2005 der Kommission vom 16. Februar 2005 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 999/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates über Schnelltests. unter http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/site/de/oj/2005/l_046/l_04620050217de00310033.pdf.
- Verordnung zur Festlegung der Mindestanforderungen an die Züchtung auf Resistenz gegen transmissible spongiforme Enzephalopathien bei Schafen (TSE Resistenzzuchtverordnung) vom 17. Oktober 2005. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2005 Teil I Nr. 66, Seiten 3028-3030.
- VITEZICA, Z. G., MORENO, C. R., BODIN, L., FRANCOIS, D., BARILLET, F., BRUNEL, J. C. & ELSEN, J. M. (2006). No associations between PrP genotypes and reproduction traits in INRA 401 sheep. *Journal of Animal Science* **84**, 1317-1322.
- WALTHER, R., THIELE, R. & UHLIG, R. (2004). Ergebnisse der 10. Mast- und Schlachtleistungsprüfung beim Schaf aus der Prüfstation Köllitsch 2004. Sächsische Landesanstalt für Landwirtschaft.
- WABMUTH, R. (1979). Merkmalsantagonismen und Leistungszucht beim Schaf. *Züchtungskunde* **21**, 475-482.
- WABMUTH, R. & JANTSCH, O. (1980). Untersuchungen über Möglichkeiten der Erhöhung der Produktivitätszahlen beim Schaf mit Hilfe von Gebrauchskreuzungen. *Gießener Schriftenreihe Tierzucht und Haustiergenetik* **43**.
- WABMUTH, R. (1983). Die Leistungen des Schafes. In *Lehrbuch der Schafzucht*. Herausgeber BEHRENS, A., SCHEELJE, R. & WABMUTH, R., Seiten 15-20. Verlag Paul Parey, Hamburg und Berlin.
- WABMUTH, R. (2001). Die Traberkrankheit – ein "Erbübel". *Deutsche Schafzucht* **20**, 481-482.
- WEISSMANN, C. (1991). Spongiform encephalopathies. The prion's progress. *Nature* **349**, 569-571.
- WELLS, G. A. & WILESMITH, J. W. (1995). The neuropathology and epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. *Brain Pathology* **5**, 91-103.
- WELLS, G. A., HAWKINS, S. A., GREEN, R. B., AUSTIN, A. R., DEXTER, I., SPENCER, Y. I., CHAPLIN, M. J., STACK, M. J. & DAWSON, M. (1998). Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update. *The Veterinary Record* **142**, 103-106.
- WILESMITH, J. W., WELLS, G. A., CRANWELL, M. P. & RYAN, J. B. (1988). Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *The Veterinary Record* **123**, 638-644.
- WILL, R. G. (1993). Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease. *British Medical Bulletin* **49**, 960-970.

- WILL, R. G., ZEIDLER, M., STEWART, G. E., MACLEOD, M. A., IRNSIDE, J. W., COUSENS, S. N., MACKENZIE, J., ESTIBEIRO, K., GREEN, A. J. & KNIGHT, R. S. (2000). Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Annales of Neurology* **47**, 575-582.
- WINDIG, J. J., EDING, H., MOLL, L. & KAAL, L. (2004). Effects on inbreeding of different strategies aimed at eliminating scrapie sensitivity alleles in rare sheep breeds in The Netherlands. *Animal Science* **79**, 11-20.
- Wissenschaftlicher Lenkungsausschuss der Europäischen Kommission (2002). Gutachten über die sichere Gewinnung von Material kleiner Wiederkäuer. unter http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out257_en.pdf.
- WONG, E., THACKRAY, A. M. & BUJDOSO, R. (2004). Copper induces increased beta-sheet content in the scrapie-susceptible ovine prion protein Prp^{VRQ} compared with the resistant allelic variant Prp^{ARR}. *The Biochemical Journal* **380**, 273-282.
- WOOLHOUSE, M. E., MATTHEWS, L., COEN, P., STRINGER, S. M., FOSTER, J. D. & HUNTER, N. (1999). Population dynamics of scrapie in a sheep flock. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biological Sciences* **354**, 751-756.
- WYATT, J. M., PEARSON, G. R. & GRUFFYDD-JONES, T. J. (1993). Feline spongiform encephalopathy. *Feline Practice* **21**, 7-9.
- YUZBASIYAN-GURKAN, V., KREHBIEL, J. D., CAO, Y. & VENTA, P. J. (1999). Development and usefulness of new polymerase chain reaction-based tests for detection of different alleles at codons 136 and 171 of the ovine prion protein gene. *American Journal of Veterinary Research* **60**, 884-887.
- ZHANG, L., LI, N., FAN, B., FANG, M. & XU, W. (2004). *PRNP* polymorphisms in Chinese ovine, caprine and bovine breeds. *Animal Genetics* **35**, 457-461.

9 Anhang

Anhangstabelle A: LSQ-Mittelwerte (LSM) und Standardfehler (SE) der Interaktion Rasse x PrP-Klasse für die Bonitierungsmerkmale Wolle, Exterieur und Bemuskelung mit Tierzahl (n) entsprechend zugrunde liegendem Berechnungsmodell

Modell	Rasse	PrP-Klasse	n	Wolle		Exterieur		Bemuskelung	
				LSM	SE	LSM	SE	LSM	SE
♂ Rasse- gruppe 1 ^{a)}	COF	ARR/ARR	8	7,17	0,214	7,14	0,210	7,13	0,190
		ARR/XXX	6	7,12	0,250	7,10	0,245	7,30	0,222
		n. g.	43	7,26	0,100	7,21	0,099	7,17	0,089
	RH	ARR/ARR	37	7,28	0,110	7,40	0,108	7,48	0,100
		ARR/XXX	24	7,32	0,131	7,33	0,128	7,46	0,120
		n. g.	56	7,40	0,091	7,26	0,090	7,46	0,081
	SKF	ARR/ARR	17	7,51	0,154	7,53	0,151	7,74	0,140
		ARR/XXX	13	7,38	0,167	7,44	0,171	7,81	0,149
		n. g.	57	7,47	0,100	7,31	0,099	7,60	0,091
	SU	ARR/ARR	22	7,43	0,134	7,22	0,133	7,40	0,119
		ARR/XXX	15	7,23	0,168	7,36	0,165	7,82	0,167
		n. g.	48	7,14	0,109	7,18	0,107	7,45	0,097
	TX	ARR/ARR	9	7,26	0,208	7,67	0,204	7,69	0,194
		ARR/XXX	6	7,33	0,248	7,52	0,244	7,31	0,221
		n. g.	10	7,09	0,197	7,45	0,194	7,71	0,175
	COF	ARR/ARR	42	6,78	0,140	7,09	0,135	7,23	0,126
		ARR/XXX	73	6,85	0,109	6,97	0,105	7,09	0,198
		XXX/XXX	37	6,93	0,141	7,08	0,135	7,30	0,128
		n. g.	1153	6,78	0,074	6,78	0,071	7,09	0,067
	RH	ARR/ARR	255	7,22	0,066	7,14	0,063	7,25	0,059
		ARR/XXX	269	7,13	0,065	7,05	0,063	7,16	0,058
		XXX/XXX	69	7,08	0,100	7,10	0,097	7,21	0,090
		n. g.	1168	7,09	0,046	7,09	0,045	7,24	0,041
	SKF	ARR/ARR	113	7,18	0,073	7,40	0,070	7,55	0,066
		ARR/XXX	104	7,21	0,078	7,24	0,075	7,37	0,070
		XXX/XXX	12	7,07	0,209	7,27	0,201	7,42	0,187
		n. g.	989	7,23	0,030	7,28	0,029	7,45	0,027
	SU	ARR/ARR	32	7,21	0,138	7,61	0,133	7,57	0,123
		ARR/XXX	55	7,09	0,112	7,63	0,107	7,62	0,100
		XXX/XXX	18	7,18	0,180	7,57	0,173	7,51	0,161
		n. g.	716	7,21	0,051	7,34	0,049	7,40	0,046
	TX	ARR/ARR	13	7,43	0,199	7,46	0,191	7,88	0,178
		ARR/XXX	44	7,37	0,112	7,63	0,106	7,78	0,098
		XXX/XXX	13	7,38	0,208	7,70	0,200	7,59	0,186
		n. g.	102	7,26	0,088	7,34	0,085	7,69	0,079

^{a)} männliche Herdbuchtiere mit PrP-Klasse ARR/ARR, ohne XXX/XXX

^{b)} weibliche Herdbuchtiere mit PrP-Klasse ARR/ARR

Fortsetzung **Anhangstabelle A**

Modell	Rasse	PrP-Klasse	n	Wolle		Exterieur		Bemuskelung	
				LSM	SE	LSM	SE	LSM	SE
♂ Rasse- gruppe 2 ^{c)}	GGH	ARR/XXX	9	7,56	0,225	7,51	0,208	6,96	0,280
		XXX/XXX	7	7,27	0,255	7,60	0,236	7,00	0,324
		n. g.	12	7,72	0,211	7,69	0,195	7,23	0,284
	ML	ARR/XXX	26	7,14	0,144	7,02	0,133	7,44	0,124
		XXX/XXX	27	7,55	0,136	7,43	0,126	7,76	0,116
		n. g.	42	7,50	0,142	7,08	0,127	7,54	0,117
	OMSW	ARR/XXX	12	6,95	0,217	7,53	0,201	7,37	0,187
		XXX/XXX	7	7,13	0,258	7,35	0,204	7,48	0,219
		n. g.	17	7,15	0,179	7,46	0,166	7,32	0,217
	SHRO	ARR/XXX	9	7,25	0,333	7,02	0,308	7,41	0,280
		XXX/XXX	14	7,09	0,182	7,24	0,168	7,27	0,160
		n. g.	18	7,00	0,172	6,97	0,159	7,01	0,145
♀ Rasse- gruppe 2 ^{d)}	GGH	ARR/XXX	22	7,10	0,188	7,05	0,169	7,16	0,285
		XXX/XXX	104	6,92	0,121	7,22	0,108	7,21	0,143
		n. g.	254	6,84	0,114	7,10	0,103	7,04	0,137
	ML	ARR/XXX	267	7,24	0,051	7,29	0,045	7,19	0,045
		XXX/XXX	735	7,12	0,038	7,28	0,034	7,29	0,034
		n. g.	1179	7,16	0,029	7,26	0,026	7,36	0,026
	OMSW	ARR/XXX	11	6,94	0,235	6,99	0,210	6,98	0,225
		XXX/XXX	55	6,93	0,151	7,11	0,135	6,97	0,148
		n. g.	63	6,76	0,151	7,09	0,136	7,04	0,141
	SHRO	ARR/XXX	27	6,99	0,171	7,06	0,153	7,11	0,153
		XXX/XXX	31	6,81	0,156	7,09	0,140	7,26	0,140
		n. g.	218	7,01	0,098	6,95	0,088	6,93	0,088

^{c)} männliche Herdbuchtiere ohne PrP-Klasse ARR/ARR

^{d)} weibliche Herdbuchtiere ohne PrP-Klasse ARR/ARR

Danksagung

Mein größter und aufrichtiger Dank gebührt meinen Eltern, die mich auf meinem gesamten Lebensweg immer bedingungslos unterstützt und maßgeblich dazu beigetragen haben, aus mir die Person zu machen, die ich nun bin.

Alex, es ist unglaublich schön, Dich an meiner Seite zu haben und danke, dass Du trotz meines Gejammers wegen den Vorträgen immer Ruhe bewahrt hast!

Herrn Prof. Erhardt gilt mein Dank nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern auch dafür, dass er stets bemüht war und ist, seinen Mitarbeitern eine Bezahlung bereitzustellen.

Dem Hessischen Verband für Schafzucht und Schafhaltung möchte ich für die Übermittlung der Herdbuchdaten danken und besonders Herrn Quanz vielen Dank für die hilfreichen Hinweise und Erklärungen zu den Ergebnissen der Mastleistung und Schlachtkörperqualität.

Horst, ohne Dich wäre diese ganze Arbeit bestimmt nicht in der Form entstanden, wie sie es letztendlich ist, vermutlich hätte ich alleine 5 Jahre gebraucht, um die Statistik nur halbwegs zu beherrschen. Und ohne Deine gute Laune, Dein immer offenes Ohr für alle Problemchen, die netten Spanferkelabende und Deine musikalische Ader wären die letzten Jahre mit Sicherheit nur halb so schön gewesen!

Dem ganzen TSE-Team ein großes Dankeschön, zunächst einmal an Gesine, die mich mit der Methodik und dem ganzen „Drum-Herum“ des Projektes vertraut gemacht hat und die sich stets für alle Fragen Zeit nahm, egal wann und egal wie viel sie selbst zu tun hatte. Sylvia, vielen Dank dafür, dass Du mich gerade am Anfang ein bisschen an die Hand genommen hast, es hat mir den Neubeginn doch deutlich erleichtert! Carina und Sylvia, ohne Eure tatkräftige Unterstützung wäre es mir nicht möglich gewesen, mit dem teilweise recht großen „Haufen“ von Proben fertig zu werden!

Meine Mädels im Doktorandenzimmer, es war einfach schön, Euch als Mitbewohner zu haben, die immer für eine entspannte Atmosphäre gesorgt haben und einem stets mit Rat und Tat zur Seite standen, ob es um Powerpoint und Vorträge ging oder darum, mich mit diversen Leckereien vor dem Verhungern zu bewahren, so nett wie mit Euch wird's so bald bestimmt nicht mehr!

All denjenigen, die mit mir irgendwo auf großer Fahrt unterwegs waren, danke, dass Ihr durchgehalten habt, ob ohne Heizung und Radio oder mit Handtuch vor der Heizung, damit einem die Füße nicht gegrillt werden, und meinem Käfer ein dicker Schmatz (oder vielleicht doch lieber

eine Neulackierung?), dass er mich von der Ostsee bis in den Pinzgau immer überall hin- und vor allem auch wieder zurückgebracht hat!

Allen anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, im Institut selbst oder auf dem Oberen Hardthof, den Schäfern, vielen vielen Dank für die schönen Jahre, ich habe unglaublich viel über Schafe und Schafhaltung erfahren, was mir sonst mit Sicherheit nicht in der Form zugänglich gewesen wäre. Es war eine sehr nette Zeit, die ich immer in guter Erinnerung behalten werde!

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D - 3 5 3 9 6 G I E S S E N

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5115-7



9 783835 951150 ®